

Münster 1982

Heinrich Binsfeld

Vergleich der antibakteriellen Wirkung
von Fosfomycin und Gentamycin bei der
experimentellen Klebsiellen-Pyelonephritis der Ratte

1982

Aus dem Hygiene-Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität
Direktor: Prof. Dr. med. W. Ritzerfeld

Vergleich der antibakteriellen Wirkung von
Fosfomycin und Gentamycin
bei der experimentellen
Klebsiellen-Pyelonephritis der Ratte

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche

- 5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
- 6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität

vorgelegt von

Heinrich Wilhelm Binsfeld
aus Mönchengladbach-Wickrath

198 2



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Prof. Dr. H.J. Kuchles

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Ritzerfeld

2. Berichterstatter: Prof. Dr. A.E. Lison

Tag der Promotion ..23.2.82.....

Aus dem Hygiene Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Referent: Prof. med. W. Ritterfeld

Korreferent: Prof. Dr. med. A.E. Lison

Zusammenfassung

Binsfeld, Heinrich Wilhelm

Vergleich der antibakteriellen Wirkung von Fosfomycin und Gentamycin bei der experimentellen Klebsiellen Pyelonephritis der Ratte

Zur Klärung der Frage, wie stark die antibiotische Wirksamkeit von Fosfomycin im Vergleich zu Gentamycin ist, untersuchten wir an dem von PRAT et al. ausgearbeiteten Infektions- und Therapiemodell der experimentellen akuten Pyelonephritis die antibiotische Wirksamkeit beider Substanzen.

Für diese Testreihe waren 70 Albinoratten vorhanden, von denen 20 mit Fosfomycin und 20 Tiere mit Gentamycin behandelt wurden. 20 Tiere dienten als Kontrollgruppe, 10 Ratten gingen interkurrent ein. Nach einer linksseitigen, vierstündigen Ureterligatur erfolgte eine Stunde nach Lösung der Ligatur transurethral die Infektion mit Klebsiella 1403.

Die Tiere der Therapiegruppen erhielten über 3 Tage hinweg $2 \times 50 \text{ mg/kg KG/die}$ Gentamycin bzw. $2 \times 500 \text{ mg/kg KG/die}$ Fosfomycin intraperitoneal appliziert. Nach einem therapiefreien Intervall von 2 Tagen schloß sich am 7. Tag die Sektion der Tiere an. Unmittelbar danach erfolgt die bakteriologische Bearbeitung der Nieren- und Urinproben.

Nach den bakteriologischen und pathologisch-anatomischen Befunden läßt sich feststellen, daß die unbehandelte Kontrollgruppe 7 Tage nach der Infektion in allen Proben (Nieren- und Urinproben) die höchste Keimzahl bietet.

Die beiden Therapiegruppen zeigen demgegenüber deutlich keimreduzierende Effekte der Antibiotika, wobei die Wirkung des Gentamycins in allen Gruppen stärker ist als die des Fosfomycins.

Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Bei den vorgeschädigten Nieren ist die antibiotische Wirkung des Fosfomycins am deutlichsten. Bei den vorgeschädigten Nieren liegen 100% der Keimzahlbefunde Gentamycin in der Infektionsgruppe $10^0 - 10^3$. Fosfomycin zeigt eine Verteilung von 50% in der Infektionsgruppe $10^0 - 10^3$ und 50% in der Infektionsgruppe $10^4 - 10^8$. Bei den rechten, nicht vorgeschädigten Nieren wird der Unterschied der Keimzahlbefunde ebenfalls sichtbar. Infektionsgruppe $10^0 - 10^3$ für Gentamycin 90%, für Fosfomycin nur 45%. Bei den Urinproben wird der Unterschied noch deutlicher, Infektionsgruppe $10^0 - 10^3$ für Fosfomycin 20%, für Gentamycin 60%.

So auffallend der Unterschied zwischen den mit Gentamycin und Fosfomycin therapierten Gruppen ist, so deutlich wird auch der Unterschied zwischen Fosfomycin und der Kontrollgruppe.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554821_0019

1	EINLEITUNG	1
2	LITERATUR	3
2.1	Fosfomycin	3
2.1.1	Wirkungsmechanismus von Fosfomycin	4
2.1.2	Pharmakokinetik	7
2.1.3	Teratogenität	12
2.1.4	Toxizität	13
2.1.5	Nebenwirkungen	13
2.1.6	Biologische Eigenschaften und Ergebnisse	13
2.2	Gentamycin	19
2.3	Zum Krankheitsbild der interstitiellen Nephritis (Pyelonephritis)	26
2.4	Klebsiella als Erreger von Infektionskrankheiten	34
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	39
3.1	Material	39
3.2	Methodik	39
3.2.1	Operation	41
3.2.2	Infektion der Tiere	42
3.2.2.1	Herstellung der Keimsuspension	43
3.2.3	Therapiemodell	45
3.2.4	Sektion der Tiere	47
3.2.5	Bakteriologische Untersuchungen	47
3.3	In vitro Tests	48
3.3.1	Identitätsnachweis	48
3.3.2	MHK-Bestimmung	49
4	EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	50
4.1	Klinische Beobachtungen	50
4.2	Pathologisch-anatomische Befunde	51
4.3	Bakteriologische Auswertung	53
4.3.1	Graphische Darstellung der Klebsiellakeimzahlen	53
4.3.2	Zusammenstellung der durchschnittlichen Logarithmen der Klebsiellakeimzahlen	57
4.3.3	Histogramme der Keimzahlbefunde	59
4.3.4	Darstellung der Summenhäufigkeit der Klebsiellakeimzahlen	67

4.3.5	Statistische Auswertung der Keimzahlbefunde	71
4.3.6	Ergebnisse der in vitro Untersuchungen	74
5	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	75
6	ZUSAMMENFASSUNG	79
7	LITERATURVERZEICHNIS	80
8	LEBENS LAUF	91
9	ANHANG	I-III

I EINLEITUNG

Die Infektionskrankheiten gehören zu den Paradoxa der Medizin. Einerseits ist es einer der großen Fortschritte dieses Jahrhunderts, sie mit Hilfe der Antibiotika stark zurückgedrängt und damit die allgemeine Lebenserwartung angehoben zu haben, andererseits nimmt die Zahl der schweren, therapeutisch kaum beeinflussbaren Infektionen wieder zu.

Heute haben sich die gramnegativen Keime als Sepsiserreger in den Vordergrund gespielt. Dies ist um so erstaunlicher, als die meisten gramnegativen Sepsiserreger nur fakultativ pathogen sind. Sie sind vielfach Kommensalen und gehören zur physiologischen Flora des Darmtraktes.

Der Standortwechsel des Erregers von der physiologischen zur unphysiologischen Lokalisation wird durch diagnostische und therapeutische Manipulation im Krankenhaus entscheidend gebahnt (Reanimation, Intubation, Katheterismus, etc.).

Aber im Gegensatz zu den grampositiven Sepsiserregern der vergangenen Jahrzehnte weisen die gramnegativen Enterobakterien und Pseudomonaden eine hohe primäre und sekundäre Resistenz auf, und die unempfindlichen Stämme nehmen unter dem Einfluß intensiven Antibiotikagebrauches zu.

Eine erfolgreiche Therapie bakterieller Infektionen bleibt auch in Zukunft nur dann gesichert, wenn es gelingt, die durch Resistenzentwicklung unwirksam gewordenen Antibiotika durch andere, wirksamere zu ersetzen.

Daraus resultiert die Forderung nach der ständigen Entwicklung und Erprobung neuer antimikrobiell wirksamer Substanzen. Bei der Prüfung der Wirksamkeit von Antibiotika reichen in vitro durchgeführte Tests wegen ihrer begrenzten Aussagekraft nicht aus. Hier bietet sich der Tierversuch als möglichst physiologische Methode an.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, ein neues Antibiotikum, das Fosfomycin, auf seine in vivo Wirksamkeit gegen Klebsiella zu prüfen.

Zum Wirkvergleich diente das bekannte Gentamycin aus der Reihe der Aminoglykosidantibiotika.

Die Untersuchung wurde mit dem Infektions- und Therapie-modell der experimentellen, ascendierenden, obstruktiven Pyelonephritis der Ratte vorgenommen.

2 LITERATUR

2.1 Fosfomycin

Die Entdeckung des Fosfomycins geht auf eine Suche nach neuen Antibiotika zurück, die 1954 von Merck & Co. Inc. und der Companica Espanola de la Penicilina y Antibioticos gestartet wurde.

Fosfomycin wurde 1966 in Spanien zuerst aus *Streptomyces fradiae*, später aus *Streptomyces viridochromogenes* und *Streptomyces wedmorensis* isoliert.

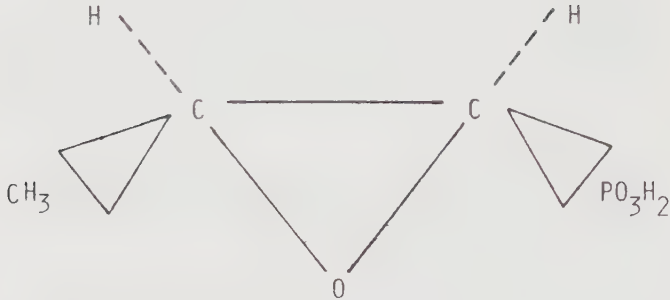
Jedoch wurde es erst 1969 in der Zeitschrift "science" beschrieben, da es einige ungewöhnliche Eigenschaften hat, die seine Entdeckung sehr schwierig machten (WOODRUFF et al., 1975).

Fosfomycin ist eine hoch polare, optisch aktive Säure von sehr geringem Molekulargewicht (HENDLIN et al., 1969).

CHRISTENSEN et al. klärten die Molekülstruktur auf (CHRISTENSEN et al., 1969):

Die L-(cis)-1,2 Epoxypropylphosphoniumsäure, deren Struktur nachstehend wiedergegeben ist, hat antibiotische Wirkung. Das Molekulargewicht ist mit 138,1 im Vergleich zu anderen antibiotisch wirksamen Substanzen relativ niedrig.

Abb. 1: Strukturformel von Fosfomycin



Fosfomycin enthält 3 Kohlenstoff-Atome und keinen Stickstoff und weist eine direkte Bindung zwischen Kohlenstoff und dem Phosphor-Atom auf.

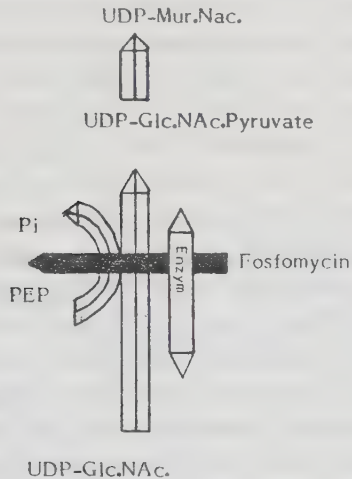
Diese Struktur wurde bisher noch bei keiner von Bakterien erzeugten Substanz gefunden.

2.1.1 Wirkungsmechanismus von Fosfomycin

Fosfomycin ist ein Antibiotikum, welches in der Bakterienwachstumsphase wirkt (STAPLEY et al., 1969).

Einmal in die Bakterienzelle gelangt, verhindert Fosfomycin die Bildung einer neuen Zellwandsynthese, indem es den ersten Schritt der Synthese hemmt: die Verkupplung von Phosphoenolpyruvat mit UDP-N-acetylglucosamin zu N-acetylmuraminsäure (WOODRUFF et al., 1975). Katalysator dieser Reaktion ist das Enzym Pyruvaturidin-diphospho-N-acetylglucosaminase, das mit Fosfomycin eine kovalente Bindung eingeht und dadurch seine Funktionsfähigkeit verliert (RAAB u. WINDISCH, 1973).

Abb. 2: Wirkungsmechanismus von Fosfomycin



Zeichenerklärung:

PEP = Phosphoenolpyruvat

UDP-Glc.NAc = Uridin-diphospho-N-acetylglucosamin

Pi = anorgan. Phosphat

UDP-Mur.NAc. = Uridin-diphospho-N-acetylmuraminsäure

Enzym = Pyruvat-uridin-diphospho-N-acetylglucosaminase

Diese Transferase - Pyruvat-uridin-diphospho-N-acetylglucosaminase - benötigen die Bakterien für den Zellwandaufbau über Muraminsäure. Theoretisch wird jedes Bakterium, welches Muraminsäure enthält, von Fosfomycin an der Vermehrung gehindert. Voraussetzung ist allerdings, daß Fosfomycin in die Zelle penetrieren kann, um die Reaktion mit dem Enzym einzugehen. Fosfomycin inhibiert die Zellwandsynthese durch Blockierung des ersten Enzyms der Biosynthesekette im Zellinnern. Im Gegensatz dazu wirken die Penicilline und Cephalosporine außerhalb der Cytoplasmamembran. Schreitet die Proteinsynthese in der Zellwand fort, bewirken die osmotischen

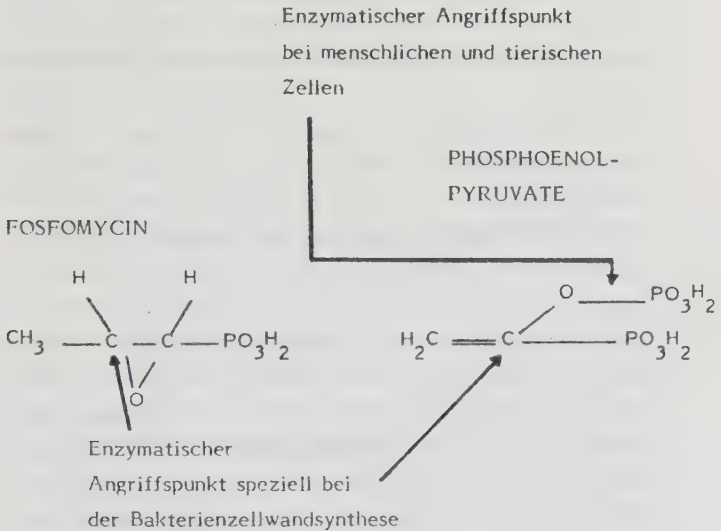
Verhältnisse eine sphärisch-plasmatische Umgestaltung der empfindlichen Bakterien (MATA et al., 1974).

SCHMID (SCHMID, 1979) konnte bei elektronenoptischen Aufnahmen zeigen, daß massive feinstrukturelle Veränderungen der Bakterienzelle nach 30 Minuten oder 120 Minuten je nach Konzentration (60mcg/ml - 6 mcg/ml) sichtbar werden.

Nach 3 Minuten war noch keine strukturelle Veränderung sichtbar. Nach 120 Minuten trat eine Elongation der Bakterienzelle, eine beginnende Sphäroplastenbildung und dann eine kontinuierliche Sphäroplastenvergrößerung auf. Dann folgt im Finalstadium eine Ruptur der Cytoplasmamembran und der Bakterienzellwand. Das Protoplasma bricht durch die defekte Wand, und die Zelle stirbt ab. Ein wichtiger Aspekt der bisherigen Chemotherapie, die auf der Hemmung der Bakterienzellwandsynthese beruhte, war, daß keine der enzymatischen Reaktionen bis auf das UDP-N-acetylglucosamin beim Menschen gefunden wurde. Daher sollte ein Antibiotikum, welches ganz spezifisch bei einer dieser enzymatischen Reaktionen in die Bakterienzellwandsynthese eingreift, keine Toxizität für den Menschen besitzen. Das Enzym kommt in Säugetierzellen nicht vor, woraus die den β - Lactam Antibiotika vergleichbare geringe Toxizität des Fosfomycins resultiert.

Fosfomycin zeigt gewisse Ähnlichkeiten mit Phosphoenolpyruvat (PEP), einem wichtigen Baustein für tierische und bakterielle Zellen. PEP ist für den ersten Schritt der Bakterienzellwandsynthese notwendig. Während bei Bakterien PEP mit N-acetylglucosamin reagiert, ist dies bei tierischen und menschlichen Zellen nicht der Fall. Bei den Bakterien wird das zentrale Kohlenstoffatom von Phosphoenolpyruvat (PEP) aktiviert und dabei eine Verbindung zum N-acetylglucosamin geschaffen. Die tierischen Enzyme dagegen greifen am Phosphoratom von PEP an, um sich an die P-O Bindung anzuhängen. Da Fosfomycin keine P-O Bindung hat, erfolgt auch keine Hemmung tierischer Zellreaktionen, die PEP für ihren Stoffwechsel benötigen. Aus diesem Grunde ist auch hier keine Toxizität von Fosfomycin für den Menschen zu erwarten (WOODRUFF et al., 1975).

Abb. 3: Strukturelle Beziehungen zwischen Fosfomycin und PEP und der Unterschied zwischen PEP Verwertung in der Bakterienzellsynthese und in der Transformation bei tierischen und menschlichen Zellen.



Auf Grund seiner Säurestruktur bildet Fosfomycin organische und anorganische Salze, von denen das Calciumsalz und das Natriumsalz heute in der Therapie genutzt werden (GALLEGO et al., 1977).

Fosfomycin ist als Na-Salz gut löslich in Wasser und daher prinzipiell geeignet für die parenterale Applikation.

In Verbindung mit Calcium ist es viel weniger löslich (0,4 % bei Raumtemperatur) und deswegen in dieser Form besser für die orale Applikation geeignet.

2.1.2 Pharmakokinetik

a) Applikation und Resorption

Oral wird das Calciumsalz des Fosfomycins bei Tieren zu 50 - 80 % bei Menschen zu 30 - 40 % resorbiert. Das geschieht

hauptsächlich im Duodenum, weniger im Jejunum, Ileum und Colon. Durch Magensäure kann Fosfomycin nicht inaktiviert werden. Fosfomycin hat keine Plasmaeiweißbindung und besitzt eine Halbwertszeit von 1,7 - 2 Stunden.

Eine einmalige orale Gabe von 500 mg Fosfomycin führt innerhalb von 2 Stunden zu einem maximalen Blutspiegel von 4 mcg/ml.

Eine kontinuierliche orale Dosis von 500 mg alle 6 Stunden zeigt kleine kumulative Effekte mit einem Anstieg der Serumkonzentration auf 6 - 8 mcg/ml, wobei sich aber schnell ein fester Level einstellt, der auch bei längerdauernder oraler Gabe nicht weiter ansteigt.

Bei intramuskulärer Verabreichung wird das Natrium Salz des Fosfomycins zu 100 % resorbiert, und die Blutkonzentration ist proportional der verabreichten Dosis. Die maximale Blutkonzentration ist 1 Stunde nach i.m. Injektion zu beobachten.

Bei den Einzelgaben von 250, 500, 1000 und 2000 mg i.m. wurden nach 1 Stunde Fosfomycinspiegel von 8, 17, 28 und 45 mcg/ml festgestellt, die innerhalb der nächsten 6 Stunden auf 1,6, 3,4, 7,8 und 11,0 mcg/ml sanken. Nach 12 Stunden schwankten die Werte zwischen 1 und 2 mcg/ml (GALLEGO et al., 1977).

Auch nach i.m. Injektionen alle 6 Stunden ist ein kumulativer Effekt feststellbar. Mit 1000 mg Dosen alle 6 Stunden wurden Serumkonzentrationen von 30 - 40 mcg/ml, mit 2000 mg Dosen alle 6 Stunden Konzentrationen von 50 - 60 mcg/ml gemessen.

Bei direkter intravenöser Applikation von 250 mg, 500 mg, 1000 mg und 2000 mg Einzeldosen wurden jeweils nach 15 Minuten ein maximaler Blutspiegel von 12, 28, 46 und 88 mcg/ml erreicht.

Der maximale Serumspiegel bei i.v.Gabe ist doppelt so hoch wie bei i.m. Injektionen. Jedoch zeigt sich im Vergleich zur i.m. Gabe ein schneller Abfall der Serumkonzentration.

Während der 1. Stunde fällt die initiale Serumkonzentration auf die Hälfte des Ausgangswertes zurück. Wenn dieser Zeitpunkt erreicht ist, hat sich das Verteilungsgleichgewicht zwischen Blut und Gewebe stabilisiert. Der sich dann anschließende Abfall der Fosfomycinkonzentration im Blut ist mit dem der i.m. Applikation vergleichbar.

b) Elimination

Fosfomycin wird prinzipiell glomerulär filtriert, ohne tubuläre Sekretion oder Reabsorption, mit einer Clearance, die der Kreatinin Clearance vergleichbar ist. Die renale Elimination durch glomeruläre Filtration betrug nach 24 Stunden annähernd 95 %.

Wenn Fosfomycin im Organismus keiner Transformation unterliegt - bisher wurde keine festgestellt - wird es in seiner total aktiven Form im Urin ausgeschieden. ZAREMBA et al. fanden nach i.m. Gabe von Fosfomycin folgende Urinkonzentrationen:

25 mg/kg KG i.m. - 1000 mcg/ml Fosfomycin im Urin

50 mg/kg KG i.m. - 1500 mcg/ml Fosfomycin im Urin

75 mg/kg KG i.m. - 2000 mcg/ml Fosfomycin im Urin

(ZAREMBA et al., 1972).

Die Tatsache, daß Fosfomycin in hohen Konzentrationen im Urin ausgeschieden wird, führt zu dem Schluß, daß Fosfomycin speziell in der Therapie von Harnwegsinfekten eingesetzt werden sollte.

Fosfomycin wird in der Leber nicht metabolisiert und unterliegt nicht dem enterohepatischen Kreislauf. Deshalb sind bei parenteraler Verabreichung auch nur Spuren von Fosfomycin im Faeces zu finden.

c) Diffusion und Verteilung

Einmal resorbiertes Fosfomycin gelangt in den Blutstrom und diffundiert in Folge des geringen Molekulargewichtes sehr gut in alle Flüssigkeiten und Gewebe des Körpers. Es passiert die Gehirn-Liquor Schranke und gelangt in die Cerebrospinalflüssigkeit. Fosfomycin passiert die Plazenta und geht in die Amnionflüssigkeit über; es diffundiert ebenfalls in die Lymphe, in das Kammerwasser des Auges, in das Bronchialsekret und in eitrige Sekrete und Sequester. In geringen Mengen läßt es sich auch in der Galle, in der Muttermilch und im Colostrum finden.

Tabelle 1 verdeutlicht diese Fakten (GALLEGO et al., 1977):

Gewebe - Flüssigkeit	Konzentration von Fosfomycin in mcg/ml	
	im Blut	Gewebe-Flüssigkeit
Liquor	62,0	41,8
normaler u. sequ. Knochen	41,5	11,5
eitriges Sekret	99,0	10,9
Amnionflüssigkeit	46,0	45,3
Galle	30,0	6,0
Kammerwasser	86,5	14,0
Sputum	45,0	7,5

Das vorhandene Verteilungsvolumen von Fosfomycin im Organismus ist größer als 20 Liter; dies ist mehr als der extrazelluläre Raum. Es bedeutet, daß ein Teil des Fosfomycins in die Zellen diffundiert.

Im Vergleich mit Carbenicillin und anderen Penicillinen hat Fosfomycin den Vorteil, daß es erstens eine Halbwertszeit

von 1,7 - 2 Stunden hat und damit eine größere als Ampicillin und Carbenicillin, und zweitens, daß es keine Plasmaeiweißbindung besitzt und somit in der aktiven Form ganz zur Verfügung steht.

Neue Daten bestätigen die Befunde von GALLEGO. So konnte SINAGOWITZ nach Applikation von 5g Fosfomycin in einer Kurzinfusion von 10 Minuten folgende Werte nachweisen:

Serum: 1 Stunde nach Infusionsbeginn betrug die Serumkonzentration $157,0 \pm 9,1$ mcg/ml, fiel nach 3 Stunden auf $96,8 \pm 14,3$ mcg/ml und nach 6 Stunden auf $39,3 \pm 6,4$ mcg/ml ab.

Subkutanes Fettgewebe: 1 Stunde nach Infusionsbeginn $45,6 \pm 4,2$ mcg/g, nach 3 Stunden $28,0 \pm 4,4$ mcg/g und nach 6 Stunden $15,0 \pm 4,3$ mcg/g.

Für den Skelettmuskel ergaben sich bei den entsprechenden Zeiten folgende Werte:

$80,6 \pm 3,5$ mcg/g, $39,6 \pm 5,5$ mcg/g und $16,4 \pm 3,0$ mcg/g (SINAGOWITZ et al., 1981).

A. RODRIQUEZ vom Instituto de Farmacologia Espanda stellte anhand von Kaninchenexperimenten fest, daß im Vergleich von 7 Antibiotika (β -Lactam Antibiotika und Fosfomycin) Fosfomycin von allen untersuchten Antibiotika am besten in die interstitielle Flüssigkeit diffundierte (RODRIQUEZ et al., 1980).

Untersuchungen über die Diffusionsrate von Fosfomycin in verschiedene menschliche Gewebe von PLAUE und Mitarbeiter liefern ergänzende Daten. 30 Minuten nach Applikation von 70 mg/kg KG finden sich in der Corticalis 28 mcg/g Fosfomycin, in der Spongiosa 68 mcg/g, in der Muskulatur 62 mcg/g,

in der Cutis 82 mcg/g und in der Fascie 84 mcg/g (PLAUE et al., 1980).

KOLB u. KIENEL legten im gleichen Zeitraum ebenfalls vergleichende Zahlen über Fosfomycin-Konzentrationen im Plasma und Wundsekret vor. Nach der intravenösen Gabe von 2,0 g Fosfomycin wurde der Konzentrationsverlauf im Plasma und im Wundsekret (Zustände nach Mastektomie) bestimmt. Die Konzentrationen im Wundsekret blieben stets höher als im Serum (KOLB u. KIENEL, 1978).

Wichtig für die erfolgreiche Behandlung einer bakteriellen Infektion ist es, daß die am Orte des Infektionsgeschehens erreichte antibiotische Konzentration über dem MHK-Wert des Erregers liegt.

Trotz methodischer Unterschiede fanden die meisten der sich auf dieses Thema beziehenden Autoren (MATA, 1974; COURTIEN, 1977; GOTO, 1977; GRIMM, 1979) bei einem MKH-Wert von 32 mcg/ml eine 90%ige Aktivität von Fosfomycin, was bei gramnegativen Bakterien wie *E. Coli*, *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas aeruginosa* gezeigt wurde.

Dies bedeutet, der therapeutische Nutzen von Fosfomycin besteht darin, daß im Liquor, Knochen, Wundsekret und im Urin Konzentrationen von Fosfomycin erzielt werden, die die minimale Hemmkonzentration für empfindliche Keime bei weitem überschreiten. Für die Antibiotikatherapie der Staphylokokken-Osteomyelitis und anderer Formen zum Beispiel stellt Fosfomycin eine echte Alternative dar (SCHASSAN, 1980).

2.1.3 Teratogenität

Teratogene Wirkungen von Fosfomycin, sowohl vom Calcium als auch vom Natriumsalz, konnten bisher in keiner Studie festgestellt werden. Dies erlaubt den Schluß, Fosfomycin auch

in der Schwangerschaft ohne größeres Risiko anwenden zu können.

2.1.4 Toxizität

Fosfomycin hat praktisch keine akute Toxizität. Im Tierversuch war die LD₅₀ bei Mäusen, die Na-Fosfomycin intraperitoneal erhalten, 4000mg/kg KG und bei oraler Gabe von Ca-Fosfomycin 20.000 mg/kg KG.

Bei klinischen Studien konnte bei freiwilligen Probanden bei Dosen bis zu 24 g keine Lebertoxizität und keine Nierentoxizität festgestellt werden.

GUGGENBICHLER berichtet 1978 auf der Arbeitstagung Fosfomycin in Innsbruck über Therapieversuche bei Frühgeborenen mit Meningitis. Toxische Nebenwirkungen wurden bei keinem der behandelten Frühgeborenen festgestellt. Laborparameter zu Leber- und Nierenfunktion bleiben unbeeinflusst (GUGGENBICHLER, 1978).

Tierexperimentelle Untersuchungen von SACK, LEPÈRE und MARRE zur Nephrotoxizität zeigen, daß Fosfomycin in angemessener Dosierung klinisch relevante Nierenschäden nicht auslösen wird (SACK et al., 1980).

2.1.5 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Diarrhoe bei fortlaufend hohen Dosen und oraler Applikation werden in 2,5% der Fälle beschrieben. Anaphylaxie und schwere Überempfindlichkeitsreaktionen traten nicht auf.

2.1.6 Biologische Eigenschaften und Ergebnisse

Das antibiotische Spektrum von Fosfomycin wurde mit Agar-Diffusions-Tests untersucht (STAPLEY et al., 1969). Dabei wurde deutlich, daß die Fosfomycin Aktivität stark beeinflußt wird durch die Zusammensetzung des Kulturmediums. Es konnte

gezeigt werden, daß Phosphate, Glucose und Salze ebenso wie nährstoffreiche Kulturmedien (Herz-Gehirn-Gemische) die Fosfomycin Aktivität supprimieren (MATA et al., 1974).

Eben jene Substanzen sind in der Mueller-Hinton Bouillon, welche sonst für Empfindlichkeitstests gebraucht wird, vorhanden (WOODRUFF et al., 1975).

Hingegen konnte maximale Aktivität auf einem 5%igen defibrinierten Blutnährboden erreicht werden. Eine Erklärung für dieses Verhalten fand KAHAN, der nachweisen konnte, daß Fosfomycin über zwei aktive Transportsysteme in die Bakterienzelle gelangt (KAHAN et al., 1974):

- a) über das α -glycerolphosphat-System
- b) über ein System, das Glucose-6-Phosphat in die Bakterienzelle schleust.

Die Tatsache, daß ein aktiver Transport notwendig ist, erklärt viele der Besonderheiten des Fosfomycins.

Glucose und Phosphationen, beide Inhibitoren des Transportsystems, verhindern den Eintritt von Fosfomycin in die Bakterienzelle und erklären damit den Abfall antibakterieller Aktivität des Fosfomycins in entsprechenden Kulturmedien. Hingegen läßt sich ein Aktivitätsanstieg bei Zugabe von Glycerol und Glucose - 6 - Phosphat in den Kulturmedien feststellen.

Die üblichen bakteriologischen Nährmedien enthalten jedoch kein Glucose-6-Phosphat. Sie sind deshalb für die Fosfomycin-Testung ungeeignet.

In den menschlichen Geweben steht Glucose-6-Phosphat ausreichend zur Verfügung. Um den physiologischen Gegebenheiten in vitro gerecht zu werden, ist es notwendig, bei Empfindlichkeitsprüfungen für Fosfomycin dem Nährmedium Glucose-6-Phosphat zu zusetzen.

Unterschiedliche Medien, meist ohne Glucose-6-Phosphat

Zusatz, sind oft der Grund für abweichende Angaben in der bisherigen Literatur bezüglich der in-vitro Wirkung von Fosfomycin.

Wegen dieser biologischen Besonderheiten des Fosfomycins im Gegensatz zu den anderen üblichen Antibiotika, war die Entwicklung einer neuen Methode zur Messung antibakterieller Aktivität von Fosfomycin notwendig

(THE 22ND GENERAL MEETING OF JAPAN SOCIETY OF CHEMOTHERAPY, SYMPOSIUM ON EVALUATION OF FOSFOMYCIN CHEMOTHERAPY, JAPANESE EDITION 22: 1546-1554 (1974).

GRIMM kommt 1979 zu der Forderung, daß für die MHK-Bestimmung von Fosfomycin grundsätzlich nur der Agar-Verdünnungstest benutzt werden sollte, da die MHK-Bestimmungen in flüssigem Medium (Broth-Dilution Technik) zu ungenauen und schlecht reproduzierbaren Ergebnissen führen.

Aber selbst bei den üblichen Tests nach WHO-Norm kann man das antibakterielle Spektrum von Fosfomycin nach MATA et al. wie folgt angeben:

Fosfomycin ist in vitro aktiv gegen *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *D. pneumoniae*, *Pr. mirabilis*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* und *meningitis*, *V. cholerae* und weniger wirksam gegen indol positive *Proteus* und *Klebsiella-Enterobacter*. Andere Untersucher wie BOROWSKI et al., 1972, bestätigen dieses Ergebnis. Sie fanden höchste Empfindlichkeit bei *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella* und *Proteus species*.

Resistenzen fanden sie bei *P. aeruginosa* und vor allem bei *Enterobacter* und *Klebsiellen*. Im Vergleich mit anderen Antibiotika, getestet nach WHO-Norm, brachten die in vitro Tests folgende Ergebnisse (MATA et al., 1974):

Tabelle 2: Die Wirkungsintensität von Fosfomycin im Vergleich zu anderen Antibiotika gegenüber verschiedenen Bakterien

<u>Staphylococcus aureus</u>	%
Lincomycin	98,0
Fosfomycin	97,0
Gentamycin	96,8
Cephalotin	96,8
<u>Streptococcus sp.</u>	
Erythromycin	95,5
Penicillin	90,0
Ampicillin	80,7
Fosfomycin	78,4
<u>Serratia marcescens</u>	
Fosfomycin	100,0
Gentamycin	97,7
Nalidixinsäure	95,0
Kanamycin	74,5
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	
Colistin	95,7
Fosfomycin	89,2
Gentamycin	84,5
Carbenicillin	63,7
<u>Escherichia coli</u>	
Gentamycin	98,2
Fosfomycin	91,0
Nalidixinsäure	83,4
Colistin	81,8
<u>Proteus mirabilis</u>	
Gentamycin	100,0
Fosfomycin	96,8
Kanamycin	86,9
Nalidixinsäure	85,2

<u>Klebsiella-Enterobacter</u>	%
Gentamycin	98,5
Colistin	94,0
Nalidixinsäure	92,0
Kanamycin	65,0
Cephalotin	64,5
Tetracycline	55,5
Chloramphenicol	54,5
Triple-Sulpha	36,5
Streptomycin	35,5
Carbenicillin	29,5
Fosfomycin	25,0
Ampicillin	11,5

Die Antibiotika im Plättchen-Diffusions-Test waren:

Cloxacillin 5 mcg, Erythromycin 15 mcg, Lincomycin 15 mcg, Novobiocin 15 mcg, Penicillin G 10 mcg, Ampicillin 25 mcg, Carbenicillin 100 mcg, Cephalotin 30 mcg, Fosfomycin 50 mcg, Colistin 10 mcg, Rifamycin 2 mcg, Chloramphenicol 30 mcg, Tetracycline 30 mcg, Streptomycin 30 mcg, Kanamycin 30 mcg, Gentamycin 30 mcg, Nalidixid acid 30 mcg, Triplesulpha 300 mcg, Nitrofurantoin 300 mcg.

Bei allen diesen Untersuchungen konnte keine Kreuzresistenz mit klinisch genutzten Antibiotika festgestellt werden. Selbst aus menschlichem Untersuchungsmaterial stammende pathogene Keime, die Träger von antibiotischen Resistenzepisomen waren, besaßen noch Fosfomycinempfindlichkeit (MATA et al., 1974).

FUYII berichtet vielmehr noch, daß Fosfomycin in vivo noch wirksamer sei als in vitro schon gezeigt werden konnte (FUYII, 1975).

WOODRUFF, der über gleichlautende Ergebnisse berichtet, erklärt dies so:

4 Faktoren erklären die exzellenten Ergebnisse bei in vivo Versuchen im Vergleich zu in vitro Versuchen:

1. Fosfomycin wird nicht inaktiviert durch β -Lactamase und durch andere im Plasma vorhandene Enzyme.
2. Das Phosphation, welches die antibakterielle Aktivität von Fosfomycin in den üblichen Kulturmedien durch Hemmung des α -glycerolphosphat-Transportsystems antagonisiert, ist in Körperflüssigkeiten und im menschlichen und tierischen Gewebe so niedrig konzentriert, daß eine Blockierung des aktiven Transportes von Fosfomycin in die Bakterienzelle nicht stattfinden kann.
3. Fosfomycin wird ausreichend resorbiert und läßt sich in hohen Konzentrationen im Gewebe und in Körperflüssigkeiten nachweisen.
4. Die Untersuchung von Fosfomycinresistenten Bakterien zeigte, daß die Bakterien ihr Transportsystem verloren hatten. Daraus wird deutlich, daß die Zellen resistent sind, weil das Antibiotikum das Zielenzym nicht erreichen kann. Gleichzeitig boten diese Bakterien nur noch eine geringe Bakterienwachstumsrate und abnehmende Virulenz. Bei Tier- und Menschenversuchen ließen sich mit diesen Bakterien keine Infektionen auslösen.
Zwei Ausnahmen sind aber zu machen: Fosfomycinresistente Mutanten von *Pseudomonas* und *Klebsiella* blieben weiterhin virulent.

Als Resümee der vorliegenden Arbeit über Fosfomycin ist zu sagen: Auf Grund ihrer Wirkungsweisen besteht eine Ähnlichkeit zwischen Fosfomycin und Penicillin.

Während Fosfomycin den ersten Schritt der Bakterienzellwandsynthese blockiert, hemmt Penicillin den letzten Schritt. Im

Vergleich der Wirkungsspektren besteht aber ein fundamentaler Unterschied. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen hat die in vitro-Aktivität von Fosfomycin ein größeres Wirkungsspektrum als die Penicilline und halbsynthetischen Cephalosporine. Diesbezüglich ist es dem Gentamycin vergleichbar.

Ein wichtiger Unterschied zwischen Fosfomycin und den Aminoglykosiden (Gentamycin) besteht in der absoluten Atoxizität des Fosfomycins.

Die Ergebnisse, daß Fosfomycin in relativ hohen Konzentrationen mit dem Urin ausgeschieden wird, führten zu dem Schluß, daß dieses Antibiotikum gut indiziert ist in der Therapie von urogenitalen Infektionen (ZAREMBA et al., 1972).

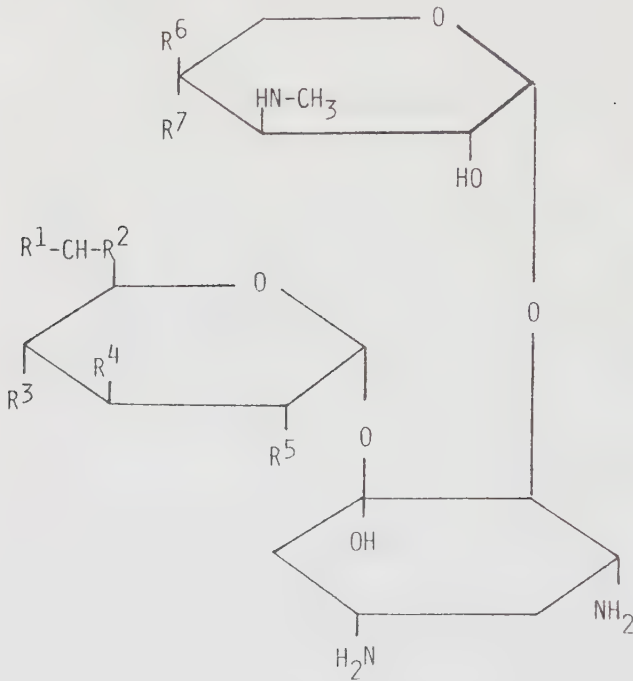
Wegen der Atoxizität und der breiten Wirksamkeit kommt dieser neu entwickelten Substanz in Zukunft besondere Bedeutung zu.

2.2 Gentamycin

Gentamycin ist ein basischer Aminoglykosidkomplex aus verschiedenen Einzelfractionen (vorwiegend C_1 und C_2), der 1961 aus einem Kulturfiltrat von Mikromonospora-Arten isoliert wurde (SIMON u. STILLE, 1979). Dieses Aminoglykosid-antibiotikum, handelsüblich als Sulfat-Salz, hat ein Molekulargewicht von 425 ± 21 , die Summenformel:

$C_{17-18} H_{34-36} N_4 O_7$ und folgende Strukturformel:

Abb. 4 : Strukturformel von Gentamycin



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
Gentamycin A	H	OH	OH	OH	NH ₂	H	OH
Gentamycin B	H	NH ₂	OH	OH	OH	OH	CH ₃
Gentamycin B ₁	CH ₃	NH ₂	OH	OH	OH	OH	CH ₃
Gentamycin C ₁	CH ₃	NHCH ₃	H	H	NH ₂	OH	CH ₃
Gentamycin C _{1a}	H	NH ₂	H	H	NH ₂	OH	CH ₃
Gentamycin C ₂	CH ₃	NH ₂	H	H	NH ₂	OH	CH ₃
Gentamycin X	H	OH	NH ₂	OH	OH	OH	CH ₃

Der klinisch eingeführte Wirkstoffkomplex enthält im wesentlichen die einander sehr ähnlichen Gentamycin-Fractionen C_1 , C_{1a} und C_2 (OTTEN et al., 1975).

Die als weißes, amorphes Pulver vorliegende Substanz ist gut löslich in Wasser, Formamid, Äthylenglycol, 0,1n- NaOH und 0,1n- HCL, schlecht jedoch in organische Lösungsmitteln wie Methanol, Alkohol, Aceton, Benzol, halogenierten Kohlenwasserstoffen.

Gentamycin ist lösungsstabil und übersteht Erhitzen bis über 100° C. Die Stabilität bleibt im pH-Bereich von 2,2 - 10 erhalten.

Die Wirksamkeit des Gentamycin Sulfats wird auf Gewichts-basis angegeben, sie liegt in der Größenordnung von 550 - 750 mcg/ml.

Besondere klinische Bedeutung kommt dem Gentamycin wegen seines großen Wirkungsbereiches zu.

Der Wirkungsbereich von Gentamycin umfaßt grampositive und gramnegative Erreger. Gegen Streptokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Salmonellen ist es unterschiedlich wirksam, relativ unempfindlich sind Enterokokken, Meningokokken, Proteus. Auf Grund der Wirksamkeit gegen Klebsiellen und vor allem Pseudomonas aeruginosa ist Gentamycin bei vielen Infektionen (z. B. Harnwegsinfektionen) im Gebrauch (FÜLLGRAF und PALM, 1977).

Eine im Jahre 1975 von RITZERFELD durchgeführte Resistenzstudie zeigt, wie deutlich verschiedene Keime von Gentamycin beeinflußt werden.

Der Problembereich Pseudomonas (Pseudomonas aeruginosa, 882 Stämme und Pseudomonas-Gruppe, 258 Stämme) zeigte in knapp 90 % bzw. 75 % gute Empfindlichkeit, dazu in 3 % bzw. 10 % noch mäßige Ansprechbarkeit; lediglich 8 % bzw. 15 %

der Stämme waren resistent.

Proteus mirabilis (1031 Stämme) wies in 7 % und die *Proteus*-Gruppe (451 Stämme) in 8 % Resistenzen auf.

Bei *E.coli* (3428 Stämme) wurde die gleiche Resistenzquote beobachtet.

Am ungünstigsten war die Empfindlichkeitsquote gramnegativer Stäbchen bei *Enterobacter-Klebsiella* (1316 Stämme). Lediglich die Hälfte der Stämme zeigte gute Empfindlichkeit, weitere 20 % mäßiges Ansprechen. Der Anteil an resistenten Keimen war hier demnach sehr hoch.

Im Rahmen dieser Resistenzstudie, die sich über mehrere Jahre erstreckte, wurden auch verschiedene Arten von grampositiven Kokken geprüft. Dabei zeichnete sich *Staphylococcus aureus* (822 Stämme) durch besonders hohe Empfindlichkeit gegenüber Gentamycin aus; nur 4 % waren resistent.

Allerdings ist zu beachten, daß resistente Stämme bei allen Keimarten vorkommen, und daß ein gewisser Trend einer Zunahme gentamycinresistenter Mikroorganismen zu beobachten ist - wobei lokale Gegebenheiten von Bedeutung sind (RITZ-ERFELD, 1976).

Durchgeführte Resistenzbestimmungen aus einem anderen Untersuchungsgut - entnommen dem Bericht über die Tätigkeit des Hygiene Instituts des Ruhrgebietes zu Gelsenkirchen in der Zeit vom 1.1.-31.12.1978 - machen deutlich, welche Bedeutung Gentamycin heute noch hat.

Tab. 3 : Resistenzbestimmungen (PRIMAVESI und
ALTHAUS 1978)

(Empfindlichkeitsgrade in % bei 10 Erregern und
19 Antibiotika)

- Auszug -

Klebsiella 5.729

Citrobakter 720

sensibel	schwach sensibel	resistent	sensibel	schwach sensibel	resistent
81,4 %	5,2 %	13,4 %	85,0%	3,2 %	11,8 %

Indol-positive Proteusstämmе
2.748

Proteus mirabilis
9.942

sensibel	schwach sensibel	resistent	sensibel	schwach sensibel	resistent
90,4 %	2,0 %	7,6 %	95,4 %	1,8 %	2,8 %

Providencia 125

Pseudomonas 5.031

sensibel	schwach sensibel	resistent	sensibel	schwach sensibel	resistent
7,6 %	10,6 %	81,8 %	70,4 %	3,4 %	26,2 %

Der Wirkungsmechanismus von Gentamycin besteht erstens in einer Verfälschung der Proteinsynthese und zweitens in einer direkten Schädigung der Cytoplasmamembran.

Gentamycin hemmt durch Bindung an die 5-30-Ribosomenuntereinheit die Proteinsynthese von Bakterien so, daß beim Einfädeln der Messenger-RNA deren Codone (Basentriplets) falsch abgelesen werden.

Die Folge davon ist die falsche Zuordnung der Aminoacyl-t-RNA und dadurch bedingt die Synthese von Proteinen mit falscher Aminosäuresequenz.

Durch die direkte Schädigung der Cytoplasmamembran der Bakterien ist daher eine bakterizide Wirkung auf ruhende Keime möglich und auf proliferierende Keime stark (WELL-HÖRNER, 1975).

Die antibakterielle Wirkung des Gentamycins ist konzentrationsabhängig, d.h., es treten mit wechselnden Konzentrationen differenzierte Wirkungsmechanismen in Funktion.

Die bakteriostatische Hemmkonzentration ist etwa 2 bis 3 fach niedriger als die bakterizide Konzentration.

Pharmakokinetisch läßt sich sagen, daß Gentamycin eine Base ist; der pka beträgt 8,2 . Es wird peroral kaum resorbiert (0,2 - 1 % ; bei Enteritis bis zu 10. %).

Nach i.m. Gabe werden 90 % der Dosis resorbiert mit maximalen Plasmaspiegeln nach 30 - 90 Minuten. Die Plasmaproteinbindung beträgt 0 - 20 %.

Nach ausreichender Dosierung dauern wirksame Spiegel etwa 8 Stunden an. Die toxischen Konzentrationen betragen 12 mcg/ml. Die Gallenkonzentrationen erreichen 75 % der Plasmakonzentrationen (nach 1mg/kg KG, 2 mcg/ml). Die Liquorkonzentrationen betragen 5 % der Plasmakonzentrationen, bei Meningitis 20 %. Etwa 70 - 90 % der Dosis werden unverändert über die Niere ausgeschieden, vorwiegend durch glomeruläre Filtration. Das Schicksal der restlichen Menge ist unbekannt. Bislang wurden keine Metaboliten nachgewiesen.

Die Plasma-HWZ beträgt 1-3 h, bei Neugeborenen 5-6 h, bei

Säuglingen von 4 Wochen 3 h. Sie verlängert sich bei Anurie auf 24 - 48 h und mehr.

Die Plasma - HWZ ist umgekehrt proportional zur Kreatinin-Clearance (SALLER et al., 1979).

Die Dosierung wird bei Erwachsenen und Kindern 1-2 mg/kg in 2 - 3 Einzeldosen intramuskulär oder intravenös als Dauertropfinfusion vorgenommen. Bei Mehrfachapplikationen mit höheren Dosierungen in dem klinisch üblichen Intervallschema von 8 - 12 Stunden oder auch bei verminderter Ausscheidungsleistung ist die Möglichkeit einer Kumulation zu beachten.

Die Auswirkung der Kombination von Gentamycin mit anderen Antibiotika kann wechseln; sie ist abhängig von den zu beeinflussenden Mikroorganismen.

Nach klinischen Ergebnissen läßt sich für die Kombination von Gentamycin mit Penicillinen, Polymycin, Cephalosporinen sowie mit anderen Aminoglycosid - Antibiotika ein synergistischer Effekt erwarten. Eine antagonistische Wirkungseinbuße erfolgt bei Kombination mit Chloramphenicol oder Tetracyclinen, wobei die bakterizide Wirkung des Gentamycins unterdrückt wird (OTTEN et al., 1975).

Somit ist eine Kombinationstherapie nur unter strenger Indikationsstellung und unter Berücksichtigung des Antibiotogramms angezeigt. Indikationen für die Anwendung von Gentamycin sind schwere Allgemeininfekte sowie Harnwegsinfekte. Als Salbe oder Puder dient es zur Lokalbehandlung infizierter Wunden.

Als unerwünschte Wirkungen finden sich Ototoxizität mit Vestibularisschädigung und Hörminderung, besonders bei längerer Anwendung als 7 - 10 Tage und bei hohen Tagesdosen. Nierenschädigungen (Oligurie, granulierte Zylinder, Proteinurie, Anstieg von Harnstoff und Kreatinin als Zeichen von Tubulusnekrosen und Glomerulumschädigungen) lassen sich nachweisen. Die Nephrotoxizität ist in der Regel reversibel, zum Teil jedoch erst innerhalb von Monaten (SALLER et al., 1979).

2.3 Zum Krankheitsbild der interstitiellen Nephritis

(Pyelonephritis)

Die Pyelonephritis ist eine bakteriell bedingte unspezifische, herdförmige, interstitielle Entzündung mit fakultativer Beteiligung der ableitenden Harnwege (HOLZGREWE, 1974), die sich primär im Bereich des Niereninterstitiums abspielt, sekundär Tubuli, Gefäße und Glomeruli in Mitleidenschaft ziehen kann (GLOOR, 1966).

Die Differenzierung zwischen einer akuten Pyelonephritis und dem akuten Schub einer chronischen Pyelonephritis ist klinisch kaum möglich. Im Erwachsenenalter sind die meisten aller akuten Pyelonephritiden akute Schübe einer chronischen Entzündung (HEROLD, 1979).

Als häufigste Form der Nierenerkrankung gewinnt sie große Bedeutung als Ursache der Schrumpfniere, der Hypertonie und der Urämie (BERNING, 1966).

In der Terminologie der Infektionen der harnableitenden Wege, herausgegeben von den Mitgliedern des Medical Research Council at the Cardiff Institute of Renal Diseases (BLOWERS et al., 1979) hat man den Begriff Pyelonephritis verlassen und statt dessen eine neue Nomenklatur gewählt: interstitielle Nephritis (GRUNDMANN, 1980). Ein Grund für diese neue Begriffsbestimmung, so ist aus den Diskussionsbeiträgen des Symposions Urinary Tract Infections zu entnehmen (LOSSE, 1980), liegt auch darin begründet, daß der Begriff chronische Pyelonephritis bei Klinikern zu unkritischer und unnötiger antibakterieller Chemotherapie geführt hat.

Die interstitielle Nephritis ist jetzt definiert als eine entzündliche Krankheit, die das renale Interstitium und den Tubulusapparat betrifft. Diese Entzündung kann viele Ursachen haben, eingeschlossen die bakterielle Infektion, immunologische Faktoren, excessiver Analgetikaabusus, Röntgenirritation und steininduzierte Nephropathien etc. (GRUNDMANN, 1980).

Die chronische interstitielle Nephritis ist die häufigste

Nierenerkrankung (5-8% der Bevölkerung, davon 70-80% unerkannt). Die Mehrzahl aller Harnwegsinfekte sind Ausdruck einer interstitiellen Nephritis, d.h., die Infektion macht keineswegs an der pyelorenenalen Grenze halt (HEROLD, 1979).

Die Häufigkeitsgipfel dieser Nephritis liegen im Säuglings- und Kleinkindalter (2-5 % aller Erkrankungen) sowie in der Schwangerschaft (1-4 %), im Erwachsenenalter liegt die Morbiditätsspitze bei Männern jenseits des 65. Lebensjahres, bei Frauen zwischen 45 und 65 Jahren (FUCHS, 1969).

Makroskopisch finden sich bei der akuten Pyelonephritis an der Nierenoberfläche kleine, gelbliche, leicht erhabene Knötchen mit hämorrhagischem Randsaum, während bei der chronischen Form narbige Einziehungen die Nierenoberfläche gestalten, die mit fortschreitender Entzündung miteinander konfluieren.

Auf diese Weise entstehen dann an der Oberfläche glatte pyelonephritische Schrumpfnieren (BÜCHNER, GRUNDMANN, 1974 - 75).

1980 reduziert GRUNDMANN die Vielfalt makroskopischer Bilder der chronischen interstitiellen Nephritis auf 2 Formen: a) eine Form mit tiefen Narben, b) die andere mit kleinen Narben und einem generalisiertem Schrumpfen. Histologisch unterscheiden sich diese beiden Grundformen wie folgt:

Die erstgenannte Form zeigt zusammen mit tiefen Narben eine interstitielle entzündliche Infiltration in mehr oder weniger umschriebenen Arealen. Neben diesen Foci finden sich oft vernarbte Areale mit erweiterten Tubuli, die Schilddrüsen-gewebe ähneln.

Die zweite Form manifestiert sich in einer ubiquitär interstitiellen Entzündung und Vernarbung, zusammen mit einer sekundären Vernarbung der Glomeruli, die möglicherweise aus einer begleitenden Ischämie resultiert. Als Regel kann man annehmen, daß das Finalstadium dieser Krankheit, d.h., die Schrumpfniere, uns keinen Hinweis auf ihren Ursprung und auf ihre initiale Manifestation gibt.

HOLZGREWE beschreibt 1974 die Pyelonephritis mikroskopisch als imponierende dichte, herdförmige Infiltrate granulierter Leukozyten, meist in Verbindung mit Gewebeschmelzungen, tubulären Atrophien, Gefäßwandverengungen und periglomerulären Fibrosen. Histologische Veränderungen sind vornehmlich in der Rindenmarkgrenze und im Interstitium des Nierenmarkes lokalisiert.

Übereinstimmend wird die bakterielle Infektion von allen Untersuchern als das auslösende Agens bei der akuten interstitiellen Nephritis angesehen, bei der chronischen interstitiellen Nephritis hat sich das Meinungsbild geändert. Hier können auch andere Faktoren (Analgetikaabusus, Röntgenstrahlung, etc.) das auslösende Agens darstellen.

Bei den bakterienbedingten interstitiellen Nephritiden kommen als Erreger grampositive und gramnegative Keime vor, wobei die gramnegativen eine dominierende Stellung einnehmen. Heute kommen immer mehr Pseudomonas- und Proteusarten als Erreger in Betracht, während E. Coli schon seit längerer Zeit für die Entstehung der akuten interstitiellen Nephritis bekannt ist.

RITZERFELD isolierte 1978 6846 Bakterienstämme aus Urinproben. Dabei konnten 5033 Bakterienstämme aus Mittelstrahlurin, 641 Stämme aus Katheterurin und 1172 Stämme aus Uricultplatten isoliert werden. Insgesamt fand RITZERFELD bei diesem Untersuchungsgut 37 % E.coli im Mittelstrahlurin, 43 % E.coli im Katheterurin und 47 % auf Uricultplatten. Bei allen drei Untersuchungsmaterialien zusammengerechnet fanden sich prozentual : 39,2 % E.coli, 7,4 % Klebs.Enter., 11,3 % Proteus mir., 1,9 % Proteus ind., 2,8 % Pseudo.aerug., 1,8 % Pseudo.gr., 14,6 % Enterokokken, 4,3 % Staph.aureus, 16,2 % sonstige Erreger.

Im Vergleich dazu fand RITZERFELD 1974 bei 2022 Bakterienstämmen aus Urinproben E.coli in 41 % der Fälle, Proteus bei 17 %, Enterokokken bei 16 %, vergrünende Streptokokken 8 %, Klebsiella-Enterobacter 7 %, Pseudomonas 6 %, Staphylococcus aureus 2 %, sonstige Erreger 2 %.

Pathogenetisch ist prinzipiell eine urinogen-aszendierende, hämatogene und lymphogene Infektion des Nierenparenchyms möglich.

Die pathogenen Keime stammen vor allem aus der Darmflora, bei Frauen sehr oft auch aus der Vagina, und können über die schon genannten Infektionswege in die Niere gelangen. Die Frage, ob die hämatogene oder die aszendierende Infektion häufiger ist, wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich beantwortet. Dies hat vermutlich seinen Grund darin, daß der Infektionsmodus oft ungeklärt bleibt, denn histologisch kann schon nach 48 Stunden eine hämatogene von einer aszendierenden Infektion nicht mehr unterschieden werden.

Aufgrund anatomischer und physiologischer Gegebenheiten wie kurze Harnröhre, Zyklus und Geburten werden Frauen von der primären interstitiellen Nephritis im jüngeren und mittleren Lebensalter häufiger befallen als Männer. Bei diesen überwiegt die sekundäre interstitielle Nephritis, hervorgerufen durch Obstruktion der Harnwege, vor allem durch Prostataerkrankungen (RITZERFELD, 1972), wodurch hier der Häufigkeitsgipfel erst in höheren Lebensjahren liegt.

Auf das ganze Leben bezogen ist die Häufigkeit dagegen bei beiden Geschlechtern gleich.

Die Ätiologie der interstitiellen Nephritis (Pyelonephritis) ist sehr mannigfaltig.

An erster Stelle sind Abflußbehinderungen im Bereich der ableitenden Harnwege zu nennen, die durch Obstruktionen zustande kommen. Liegt eine Abflußbehinderung vor, kommt es etwa 10 bis 20 mal häufiger zu einer Pyelonephritis. Es muß mit Rezidiven und Pyonephrosen gerechnet werden.

Ferner gelten Phenacetinabusus, ionisierende Strahlen, Diabetes mellitus, Nephrocalzinose, Gicht, Gravidität, Abusus von Oxalsäure und schwer löslichen Sulfonamiden als disponierende Faktoren (GLOOR, 1966).

Zur Infektion der Harnwege tragen jedoch auch unzureichende hygienische Verhältnisse oder eine geschwächte Abwehrlage

bei, die durch schlechte Ernährung und Körperpflege bedingt sein kann (ZAPP, 1966).

Auch urologische Untersuchungen, transurethrale Eingriffe, z.B. Blasenkatheterisieren, können zur Entstehung einer Pyelonephritis beitragen (BROD, 1967). Weiterhin begünstigen Dysfunktionen der Ureteren und Harnblase nach Querschnittsläsionen und ZNS - Erkrankungen die Manifestation dieser Krankheit.

Die Diagnose der akuten Pyelonephritis bereitet auf Grund der eindrucksvollen Symptomatik keine großen Schwierigkeiten. Plötzlicher Krankheitsbeginn, Klopfschmerz im Nierenlager, hohes Fieber, Rückenschmerzen, dysurische Beschwerden weisen auf diese Krankheit hin. Die Diagnose wird durch Nierenfunktionsprüfungen und Urinuntersuchungen gesichert.

Es finden sich Bakteriurie, Leukozyturie, evtl. Pyurie, seltener Erythrozyten, Epithelien und Eiweiß.

Im Blutbild sieht man eine Leukozytose, die BSG ist erhöht. In wenigen Fällen wird die Pyelonephritis von einer Hypertonie begleitet.

Im Gegensatz zur akuten Verlaufsform bereitet die Diagnose der chronischen interstitiellen Nephritis größere Schwierigkeiten, weil sie im Beginn oft symptomarm, sogar symptomlos sein kann und über Jahre hinweg nicht erkannt wird (SARRE, 1976).

Die Krankheit äußert sich in Allgemeinsymptomen wie Übelkeit, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit.

Frühsymptome sind nach Angaben von SARRE, HOLZGREWE und RITZERFELD erhöhte BSG und eine verminderte renale Konzentrierungsfähigkeit (unter $700 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$).

Gezielte Fragen in der Anamnese, die auch die Krankheiten im Kindesalter umfassen sollten, können auf eine bakterielle Entzündung oder eine Verlegung der ableitenden Harnwege hindeuten.

Nach Empfehlungen des Arbeitskreises "Probleme der Pyelonephritis" der Paul Ehrlich - Gesellschaft für Chemotherapie kann die Diagnose gestellt werden, wenn zumindest eines der Kriterien für den Entzündungsprozeß (Proteinurie, Leukozyturie, Leukozytencylindurie, Bakteriurie) und wenigstens eines der Kriterien für die morphologische Nierenveränderung (Konzentrationsversuch, Kreatinin im Serum, Kreatinin-Clearance, Urogramm, Isotopennephrogramm) pathologisch ausfallen, und wenn die Krankheit wenigstens drei Monate besteht.

Die größte Bedeutung für die Diagnostik wie auch für die spätere Therapie, kommt der bakteriologischen Urinuntersuchung zu, die Keimdiffenzierung und Resistenzbestimmung einschließt.

Die Untersuchungen werden in den meisten Fällen am Mittelstrahl - Urin vorgenommen. Wegen der erhöhten Infektionsgefahr wird nur selten Katheter-Urin entnommen (LOEW et al., 1972).

Suprapubische Blasenpunktionen haben sich in der Praxis nicht durchsetzen können und werden nur in besonderen Fällen vorgenommen.

Der Vorteil dieser Methode liegt in der hohen Verläßlichkeit der bakteriologischen Beurteilung.

Die Chemotherapie verspricht um so mehr Erfolg, je besser die Funktion und je geringer die morphologischen Veränderungen der Nieren sind.

Entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung sind außer Beseitigung der prädisponierenden Faktoren die gleichzeitige Erkennung und sofortige gezielte Anwendung antibakteriell wirksamer Substanzen (LOSSE, 1974). Um jedoch keine Zeit zu verlieren, sollte man unmittelbar nach Abnahme der Urinprobe, also ohne Kenntnis des spezifischen Erregers, mit einem Breitbandantibiotikum in genügend hoher Dosierung behandeln, um dann später, entsprechend dem bakteriologischen Befund, zur gezielten Therapie überzugehen.

Die Initialbehandlung soll 7 - 10 Tage durchgeführt werden, falls sie dem Antibiogramm entspricht, sonst muß eine entsprechende Korrektur vorgenommen werden.

5 Tage nach Beendigung dieser Behandlung erfolgt eine erneute bakteriologische Harnkontrolle. Das Antibiotikum kann abgesetzt werden, wenn 3 Tage keine Bakteriurie nachgewiesen wird. Um ein Rezidiv zu vermeiden, sind 4wöchige Kontrollen über einen Zeitraum von 6 Monaten unerlässlich.

Nach einer im Jahre 1978 von RITZERFELD durchgeführten Untersuchung zur Resistenzlage verschiedener Keime sind gegen E.coli und Klebsiella-Enterobacter Gentamycin, Nalidixinsäure und Trimethoprim-Sulfamethoxazol die wirksamsten Chemotherapeutika (RITZERFELD, 1980).

Es wurde generell beobachtet, daß E.coli noch den höchsten Prozentsatz an Stämmen hat, die empfindlich auf alle Substanzen reagieren. Gentamycin, Nalidixinsäure und Nitrofurantoin brachten die besten Ergebnisse. Die Resistenz war am größten bei Ampicillin und Tetracyclin. Die Klebsiella-Enterobacter-Stämme, wovon 70 % Klebsiellen waren, zeigten sich weitaus resistenter. Hier nahmen Nalidixinsäure und Gentamycin den ersten Platz ein, gefolgt von Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Diese wurden gefolgt von Cephazolin und Tetracyclin, jedoch nur noch mit einer Effektivität von 50 %.

Für die Therapie der chronischen interstitiellen Nephritis (Pyelonephritis) wird heute folgende Therapie empfohlen (HEROLD, 1979) :

- a) Suche nach und Beseitigung von Abflußstörungen, Ausschaltung, bzw. Behandlung von prädisponierenden Faktoren
- b) reichliche Flüssigkeitszufuhr (~ 2 l / die)
- c) Regulierung der Darmtätigkeit

d) Antibiotische Langzeittherapie

Es gibt heute die Tendenz, die Dauer der Behandlung und die Dosierung der Medikamente zu reduzieren (LOSSE, 1980).

Folgendes Vorgehen scheint sich bewährt zu haben:

a) bei Kindern: erst initial 7 Tage Volldosis, dann Low-dosis-Prophylaxe mit 2 mg Trimethoprim/ kg KG/24 Std.
(SMELLIE und GRÜNEBERG, 1980).

b) bei Frauen: erst 7 Tage Volldosis, dann Low-dosis-Prophylaxe mit 40 mg Trimethoprim und 200 mg Sulfamethoxazol abends
(STAMEY und STANDFORD, 1980)

Das Risiko einer erneuten UTI (Urinary Tract Infection) wächst mit der Zahl schon erworbener Infektionen.

In einer Studie 1977 konnte KRAFT zeigen (KRAFT und STAMEY, 1977), wenn 2 Infektionen über jeweils einen Zeitraum von 6 Monaten anhielten, so bestand zu 66 % das Risiko einer 3. Infektion in den folgenden 6 Monaten. Dies ist um so mehr von Bedeutung, als LISON et al. (LISON et al., 1980) im Tierexperiment zeigen konnten, daß eine unilaterale Pyelonephritis zu schweren Blutdruckkrisen und sehr oft auch zur Hypertonie führen kann, gleichzeitig konnte er zeigen, daß zur Zeit keine anderen Möglichkeiten bestehen, als frühzeitige Diagnostik und rechtzeitige Therapie, um schwere Nierenschäden zu verhindern.

2.4 Klebsiella als Erreger von Infektions- krankheiten

Im Jahre 1882 konnten FRISCH und fast gleichzeitig PELLIZARI als erste in Fällen von klinisch festgestellten Rhinosklerom die charakteristischen Kapselstäbchen nachweisen. Die Zahl der bisher beschriebenen Kapselstäbchen ist recht beträchtlich. Die Gruppe der Kapselstäbchen wurde später nach dem deutschen Forscher Edwin Klebs "Klebsiella" genannt (SLOPEK, 1968).

Klebsiella gehört zur Familie der Enterobacteriaceae und ist ein gramnegatives, plumpes, unbegleitetes, von einer großen Kapsel umgebenes Stäbchenbakterium (WIESMANN, 1978).

Die Größe der Klebsiellen variiert in recht weiten Grenzen. Ihre Breite kann 0,3 bis 1,25 μ und die Länge 0,6 bis 6,0 μ betragen. Im mikroskopischen Bild zeigen sie sich als zylindrische Stäbchen mit abgerundeten Enden. Sehr häufig kommen sie als ovale Formen, zu zweit oder zu kurzen Ketten angeordnet, vor.

Eine gemeinsame Eigenschaft der Klebsiellen ist ihr üppiges und schnelles Wachstum in Form von schleimigen Kolonien und Kulturen auf den üblichen Nährmedien.

Das Unterkomitee für Enterobacteriaceae (The Enterobacteriaceae Subcommittee of the International Association of Microbiological Societies) hat die in Tab. 4 angegebene Definition für die Klebsiellen festgelegt (ENTEROBACTERIACAE SUBCOMITTEE 1963).

Tab. 4: Biochemische Eigenschaften der Klebsiellen

D- Glukose mit Gas	+
Laktose	+
Saccharose (sucrose)	+
D-Mannit	+
Glycerin	+ (Gas)
Adonit (ribitol)	+ (Gas)
Dulcit (galactitol)	d
Inosit (nyo-Inosit, meso-Inosit)	+ (Gas)
Cellobiose	+ (Gas)
unlösliche Stärke	+ (Gas)
Salicin	+
Malonat (Natriummalonat)	+
Phenylalanin-desaminase	-
Arginin-dihydrolase	-
Ornithin-decarboxylase	-
Lysin-decarboxylase	+
Urease	(+)
Gelatinase	-
Ammonium(Simmons)citrat	+
Indol	-
H ₂ S	-
KCN	+
KNO ₃	+
Methylrot	-
Voges-Proskauer	+
Pigment	-

Zeichenerklärung: + = positiv, (+) = Schwache Reaktion,
d = verschiedene Reaktionen,
- = negativ

Die Unfähigkeit, Gelantine zu verflüssigen und das Fehlen der Bildung von Indol, Schwefelwasserstoff, Phenylalanin-desaminase sowie Arginin- und Ornithin-decarboxylase sind beständige und charakteristische Eigenschaften, die über die Zugehörigkeit von Stäbchen zu den Klebsiellen entscheiden.

Hinsichtlich der allgemeinen Resistenz gegen äußere physiko-chemische Faktoren unterscheiden sich die Klebsiellen nicht von den anderen Enterobacteriaceae. Die Kapsel, die diese Bakterien gegen die vernichtende Wirkung von Gewebeflüssigkeiten schützt, spielt keine wesentliche Rolle bei schädlichen Einflüssen von Umweltfaktoren.

Die antibiotische Resistenz der Klebsiellen erweckte in den letzten Jahren ein großes Interesse.

Wie TKACZOWA et al. an einigen Untersuchungen zeigen konnten, unterliegt die Resistenz der Klebsiellen gegen die am häufigsten in der Praxis verabreichten Antibiotika wesentlichen Schwankungen, die abhängig von der Art des Antibiotikums und der Klebsiella Art sind (TKACZOWA et al., 1967).

Beim Menschen verursachen die Klebsiella-Bakterien vor allem Infektionen der Atemwege (Rhinosklerom, Ozaena, Sinusitis, Pneumonia), des Mittelohrs (Otitis media), des Verdauungskanals (Enteritis, Appendicitis, Cholecystitis), der Harnwege (Pyelitis, Cystitis) und der Geschlechtsorgane (Metritis) sowie Allgemeininfektionen (Septikämien).

Die Häufigkeit von Lungenentzündungen mit einer Klebsiella Ätiologie wird recht verschieden geschätzt und schwankt in den Grenzen von 0,4 % bis 10 %. Bronchopneumonien durch die Klebsiellen wurden von WEICHSELBAUM und BARTHEL beschrieben.

Unter dem Bild einer Darmentzündung (Enteritis) verlaufende Infektionen des Verdauungskanal mit Klebsiellen wurden ebenfalls beobachtet. Es wurde nachgewiesen, daß die Klebsiellen auch die Ursache der "Sommerdiarrhoe" sein können (OLRATE et al. , 1961).

Die Klebsiellen spielen auch des öfteren eine ätiologische Rolle bei Infektionen der Gallenwege (Cholecystitis), wie dies von WICKLEIN, CLAIRMONT sowie von LAUBENHEIMER festgestellt wurde.

Nieren- und Harnwegsinfektionen mit den Friedländer-Bakterien sind keine Seltenheit.

Die Pathogenität der Klebsiellen für Laboratoriumstiere variiert in recht breiten Grenzen und ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Aus den bisherigen Untersuchungen muß geschlossen werden, daß die Virulenz vor allem durch die Anwesenheit der Kapsel bedingt ist.

Der menschliche oder tierische Organismus ist das Milieu, in dem die Klebsiellen ihre Virulenz am längsten bewahren.

Eine vorherrschende Rolle bei der pathogenen Wirkung der Klebsiellen spielen die Gattung, die Rasse und der Zustand des infizierten Tieres. Manche Tiere sind mehr, andere weniger oder gar nicht empfänglich.

Zu den für eine Infektion mit Klebsiellen empfindlichsten Tieren gehören weiße Mäuse. Diese Tiere gehen schon innerhalb von 36 bis 48 Stunden nach subkutaner Infektion unter den Symptomen der Sepsis zugrunde.

Meerschweinchen sind für eine Infektion mit Klebsiellen viel weniger empfindlich als weiße Mäuse. Eine subkutane Infektion vertragen sie im allgemeinen gut.

Im Gegensatz zu weißen Mäusen und Meerschweinchen sind Kaninchen gegen Klebsiellen wenig empfindlich, eine subkutane Injektion vertragen sie gut. Nach intraperitonealer Infektion mit hohen Dosen kommt es zur Bauchfellentzündung und zum Tode des Tieres nach mehreren Tagen. Viel rascher entwickelt sich die Sepsis nach intravenöser Injektion.

Mit anderen Laboratoriumstieren wurden nur wenige Versuche durchgeführt.

ANDERSEN und JACKSON haben bei Ratten langdauernde Entzündungen der Niere und des Nierenbeckens nach Klebsiella-Infektionen hervorgerufen (ANDERSEN und JACKSON, 1962).

Diese zuletzt zitierte Untersuchung ist für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung.

3 EIGENE UNTERSUCHUNG

Nachfolgend wird die Wirksamkeit des Fosfomycins und die des Gentamycins gegen Klebsiella 1403 am Modell der akuten, ascendierenden, experimentellen Pyelonephritis bei Ratten verglichen.

3.1 Material

Als Testsubstanz diente das in Spanien entdeckte Antibiotikum Fosfomycin, als Vergleichssubstanz wurde Gentamycin verwendet.

Für die in vivo Untersuchungen standen 70 weibliche Albino-Ratten aus dem Stamm Wistar zur Verfügung. Vor Versuchsbeginn hatten diese ein Durchschnittsgewicht von 215 Gramm. Die Tiere der einzelnen Versuchsgruppen wurden unter gleichen Bedingungen in Makrolonkunststoffkäfigen auf sterilem Einstreu gehalten. Wasser und Trockenfutter standen den Tieren ad libidum zur Verfügung.

Infektionserreger der experimentell erzeugten Pyelonephritis war der Keim Klebsiella 1403.

Die bakteriologischen Untersuchungen fanden mittels der bei Routineuntersuchungen üblichen Standardnährmedien statt.

Die Namen der einzelnen Substanzen werden bei der Beschreibung der jeweiligen Untersuchungen angeführt.

3.2 Methodik

Als Screeninguntersuchung diente das von PRAT et al. beschriebene und erprobte Infektionsmodell der akuten, obstruktiven, ascendierenden Pyelonephritis.

Diese Versuchsanordnung entspricht weitgehend den Verhältnissen der sogenannten obstruktiven, sekundären Pyelonephritis beim Menschen, die man bei verschiedenen Harnabflußstörungen beobachten kann.

Wesentlich bei dieser Testmethode ist, daß das Tiermodell nach einem einheitlichen Schema angelegt ist, so daß durch gleiche Versuchsanordnung, durch gleichen Versuchsablauf und durch gleiche Versuchsauswertung eine objektive Beurteilung der keimreduzierenden Wirkung des zu untersuchenden Fosfomycins und des Gentamycins untereinander sowie zur nicht behandelten Kontrollgruppe möglich ist.

Hierbei gliedert sich das Experiment in folgende Schritte, die sich über einen Zeitraum von 7 Tagen erstrecken.

Durch eine temporäre, operativ angelegte Ureterligatur der linken Niere und den dadurch verursachten Harnrückstau wird die betreffende Niere vorgeschädigt und die Entstehung der Pyelonephritis begünstigt.

Röntgenologische Untersuchungen zeigen, daß in der geschädigten Niere die Harnentleerung auch nach Beseitigung des Hindernisses noch längere Zeit gestört ist. Würde es dadurch zu einer Harnwegsinfektion kommen, können sich die Keime in dem gestauten Urin vermehren und über die Nierenpapillen in das Nierenparenchym eindringen (PRAT et al., 1974).

Eine Stunde nach Lösung der Ligatur erfolgt die Infektion der Ratten mittels transurethraler Injektion einer Klebsiella Keimsuspension von bestimmter Konzentration.

In der rechten, nicht vorgeschädigten Niere entsteht nach der Infektion eine unkomplizierte, akute Pyelonephritis sui generis. Auf diese Weise kann die antibakterielle Wirksamkeit der Wirkstoffe zugleich am gesunden und vorgeschädigten Gewebe geprüft werden.

Nach der sich hieran anschließenden dreitägigen Therapie und nach zwei weiteren therapiefreien Tagen, erfolgt am siebten Tag die Sektion der Tiere sowie die bakteriologische Auswertung der Urine und der Nieren.

Versuchsanordnung, Versuchsablauf und Versuchsauswertung werden in den folgenden Kapiteln im einzelnen beschrieben.

3.2.1 Operation

Vor Beginn der Operation wurden die Ratten intraperitoneal mit Pentobarbital (Nembutal^R) narkotisiert, welches im Verhältnis 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt war. Anschließend wurden die Tiere gewogen, gekennzeichnet und die vorher rasierte linke Seite mit Cutasept^R desinfiziert.

Mit einem ca. zwei cm langen Schnitt paravertebral links unterhalb des Rippenbogens durch Haut, Serosa und Muskulatur wurde die Bauchhöhle eröffnet. Sodann wurde die linke Niere aufgesucht, mobilisiert und aus ihrem Lager hervordrückt. Unter sorgfältiger Schonung der zum Nierenhilus verlaufenden Gefäße wurde der linke Ureter dargestellt, der anschließend ca. 1 cm distal des Nierenbeckens mit einem sterilen Catgutfaden umschlungen wurde.

Nach sorgfältiger Reposition der Niere, einschließlich des umgebenden Fettgewebes, wurden beide Enden des Fadens dorsal von der Inzision mit einer Wundnadel durch Muskelschichten und Haut nach außen geführt und über einen Gummischlauch geknotet.

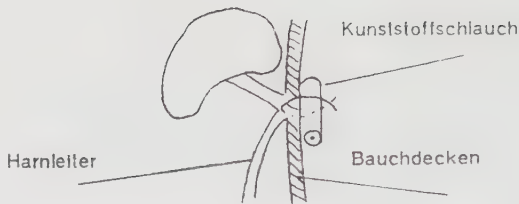


Abb. 5: Schematische Darstellung der Ureterligatur

Durch diese Maßnahme wurde der Ureter etwa 1 cm nach dorsal verlagert und unterbunden.

Die Operationswunde wurde anschließend mit 3 - 4 Einzelknopfnähten verschlossen, das Wundfeld mit 3 %iger H_2O_2 Lösung sorgfältig gereinigt und abschließend noch einmal mit Cutasept^R desinfiziert.

Nach 4 Stunden wurde die Ureterligatur durch Extraktion des Catgutfadens gelöst. Damit die Durchgängigkeit des Ureters für eine anschließende Keimaszension gewährleistet war, erfolgte die transurethrale Infektion erst nach einer weiteren Stunde.

3.2.2 Infektion der Tiere

Eine Stunde nach Lösung der Ligatur wurden die Tiere zum zweiten Mal zur Ausschaltung etwaiger Reflexe, die zur Spontanentleerung der prallgefüllten Blase führen könnten, narkotisiert.

Zur Erleichterung der transurethralen Injektion der Keimlösung mußte darauf geachtet werden, daß die Tiere völlig relaxiert waren, da eventuell noch vorhandene Abwehrreaktionen der

Ratten bei der Injektion gehäuft zu Blutungen aus der Urethra führen. 50 % dieser "Bluter" sterben nach wenigen Stunden an einer Sepsis. Die notwendige Narkosetiefe wurde bei den noch von der ersten Narkose benommenen Tiere durch die Verabreichung von 0,7 bis 1,0 ml des gleichen Narkotikums erreicht.

Um für alle Versuchstiere gleiche Bedingungen zu garantieren, wurde den Ratten eine definierte Menge von Erregern verabreicht. Hierzu diente eine Keimaufschwemmung von Klebsiella 1403 in einer Konzentration von $1,5 \times 10^9$ Bakterien pro ml. Die Keimsuspension wurde jeweils vor der Infektion einer Testreihe frisch hergestellt. (s. Kap. 3.2.2.1)

Nachdem 1 ml der Keimlösung mittels einer leicht gebogenen Knopfkanüle transurethral in die Blase injiziert war, wurde die Harnröhre durch Fingerdruck für die Dauer von 20 Minuten komprimiert, um ein sofortiges Herausfließen der Suspension zu verhindern.

Zur Unterstützung der Keimaszension in die ableitenden Harnwege und in das Nierengewebe - dieses ist geringgradig schon durch den bei Ratten physiologischen vesico-ureteralen Reflux gewährleistet - wurde die nun gefüllte Blase während der Abklemmung vorsichtig massiert.

Durch diese Maßnahmen (Ureterligatur und Infektion) wurde bei den Versuchstieren linksseitig eine obstruktive und rechtsseitig eine unkomplizierte Pyelonephritis sowie eine Entzündung der ableitenden Harnwege erzeugt.

3.2.2.1 Herstellung der Keimsuspension

Zur Herstellung der Keimsuspension wurde die am Vortage überimpften und anschließend 20 Stunden bei 37° C bebrüteten Schrägagarröhrchen mit 3 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt.

Um die zu Kolonien zusammengewachsenen Keime zu trennen, wurde die Abschwemmung in einem mit Glasperlen gefüllten Erlenmeyerkolben 10 Minuten geschüttelt.

Die Ermittlung der Keimsuspensionskonzentration erfolgte nach dem Verfahren von Wright:

0,5 ml Zitratblut mit bekannter Erythrozytenzahl und 0,5 ml der geschüttelten Abschwemmung wurden mit 2 Tropfen Methylblau vermischt, und nach etwa 10 Minuten wurde ein Ausstrich angefertigt. Nach Auszählung von 10 gleich großen Blickfeldern unter dem Mikroskop bei 1000-facher Vergrößerung und Berechnung der mittleren Keim- und Erythrozytenanzahl, ließ sich die Konzentration der Keimabschwemmung nach Einsatz in die folgende Formel errechnen:

$$K_x : K_m = E_b : E_m$$

$$K_x = \frac{K_m \cdot E_b}{E_m} / \text{mm}^3$$

K_x = Keimzahl der Suspension / mm^3

E_b = Erythrozytenzahl / mm^3

K_m = mittlere Keimzahl der ausgezählten Gesichtsfelder

E_m = mittlere Erythrozytenzahl der ausgezählten Gesichtsfelder

Um die im Versuch geforderte Keimkonzentration von $1,5 \times 10^9$ Keime / cm^3 zu erhalten, mußte die Abschwemmung je nach ihrer Konzentration mit steriler 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnt werden.

3.2.3 Therapiemodell

Die infizierten Tiere wurden in einem randomisierten Verfahren auf drei Therapiegruppen verteilt, von denen die erste Gruppe (n=20) mit dem zu testenden Antibiotikum Fosfomycin, die zweite Gruppe (n=20) mit Gentamycin als Vergleichssubstanz behandelt wurde, während die dritte Gruppe (n=20) als Kontrollgruppe ein Placebo erhielt.

Die Behandlung der Tiere begann 6 Stunden nach der Infektion und wurde im folgenden in 12 stündigen Intervallen über einen Zeitraum von 3 Tagen fortgesetzt.

Jedes Tier wurde in dieser Zeit 6 x injiziert.

Die Tiere der Gruppe 1 erhielten Fosfomycin intraperitoneal in einer Dosierung von 2 x 500 mg Wirksubstanz /kg pro die.

Gruppe 2 wurde mit 2 x 50 mg Gentamycin /kg KG pro die i.p. behandelt. Das entsprach bei einem Durchschnittsgewicht der Ratten von 215 g einer täglichen Applikation von 2 x 107,5 mg Fosfomycin bzw. 2 x 10,75 mg Gentamycin.

Beide Substanzen wurden in trockenem Zustand bei 4° C aufbewahrt und jeweils vor der Injektion in sterilem Aqua dest. aufgelöst.

Bei der Einwaage der Antibiotika wurde der vom Hersteller angegebene Milligrammtiter berücksichtigt:

1 mg Fosfomycin enthielt 757 mcg Säure; 1 mg Gentamycin beinhaltete 606 mcg Wirksubstanz.

Die dritte Gruppe erhielt als Kontrollgruppe kein Antibiotikum. Zur Wahrung gleicher Bedingungen (Volumenzufuhr, Streß) wurde den Tieren dieser Gruppe jeweils ein entsprechendes Volumen physiologischer Kochsalzlösung injiziert.

Die Operationswunden der Ratten wurden bei jeder Therapie mit Cutasept^R - Spray behandelt.

Tab. 5: Therapieschema

	Gruppe 1 : Fosfomycin	Gruppe 2 : Gentamycin	Gruppe 3 : Kontrolle
1. Tag	1 x 500 mg/kg KG i.p. 6 Std. nach Infektion um 20 ⁰⁰ Uhr	1 x 50 mg/kg KG i.p. 6 Std. nach Infektion um 20 ⁰⁰ Uhr	1 x 1ml Koch- salz 6 Std. nach Infektion um 20 ⁰⁰ Uhr
2. Tag	2 x 500 mg/kg KG i.p. im Ab- stand von 12 Std. um 8 ⁰⁰ und um 20 ⁰⁰ Uhr	2 x 50 mg/kg KG i.p. im Ab- stand von 12 Std. um 8 ⁰⁰ und um 20 ⁰⁰ Uhr	2 x 1 ml Koch- salz im Abstand von 12 Std. um 8 ⁰⁰ und um 20 ⁰⁰ Uhr
3. Tag	wie am 2.Tag	wie am 2.Tag	wie am 2. Tag
4. Tag	1 x 500 mg/kg KG i.p. um 8 ⁰⁰ Uhr	1 x 50 mg/kg KG i.p. um 8 ⁰⁰ Uhr	1 x 1ml Kochsalz um 8 ⁰⁰ Uhr
5.Tag	keine Therapie	keine Therapie	keine Therapie
6.Tag	keine Therapie	keine Therapie	keine Therapie
7. Tag	Sektion d. Tiere	Sektion d. Tiere	Sektion d. Tiere

3.2.4 Sektion der Tiere

Nach zwei therapiefreien Tagen erfolgte am siebten Tag der Versuchsreihe die Tötung und Sektion der Tiere. Sie wurden erneut mit Pentobarbital narkotisiert und erhielten zur Förderung der Diurese 2 ml eines im Verhältnis 1 : 5 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Lasix^R - Gemisches intraperitoneal injiziert. Um eine Spontanentleerung der Blase zu verhindern, wurde die Urethra abgeklemmt. Sobald eine gefüllte Blase tastbar war, wurde die Bauchhöhle mit einem Medianschnitt von der Symphyse bis zum unteren Sternumrand eröffnet und der Urin steril abpunktiert.

Im Anschluß an die Beurteilung des Situs wurden die beiden Nieren mit sterilen Handschuhen und Instrumenten entnommen und einzeln in sterilen und vorher gekennzeichneten Petrischalen zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt. Dann wurde nach Freilegung des Herzens durch Ventrikelpunktion Blut für den später im Labor vorzunehmenden Agglutinationstest entnommen.

Anschließend wurden die Tiere durch eine Kardiotomie getötet. Die toten Ratten wurden gemäß des Tierkörperbeseitigungsgesetzes vom 2.9.1975 in einer entsprechenden Anlage verbrannt.

3.2.5 Bakteriologische Untersuchungen

Die Nieren wurden gewogen und dann mit der 9-fachen Menge steriler physiologischer NaCl - Lösung (also Verdünnung 1:10) im Homogenisator zerkleinert.

Von diesem Homogenisat (Konzentration 1 : 10) wurden die Verdünnungsreihen 1 : 10, 1 : 10², 1 : 10³, 1 : 10⁴ und 1 : 10⁵ hergestellt.

Das Urinpunktat wurde in der gleichen Weise verdünnt. Wegen der oft zu kleinen Urinmengen mußte die Verdünnungsstufe 1 : 10 übersprungen werden. (unverdünnter Urin, 1 : 10², 1 : 10³, 1 : 10⁴, 1 : 10⁵.)

Von den unverdünnten Urinen und ersten Verdünnungsstufen (1 : 10) des Nierenhomogenisats wurden je 0,1 ml auf eine Blut-Agarplatte gebracht und mit einer ausgeglühten Platinöse im 8 - Ösen- Ausstrich aufgetragen. Die restlichen Verdünnungen wurden in gleicher Weise auf ENDO Platten ausgestrichen.

Unter Mitführung einer unbeimpften Blut - und ENDO - Agar-Platte und einer mit steriler NaCl-Lösung beimpften Blutplatte (zur Ausschließung sek. Verunreinigungen) wurden alle Platten bei 37° C bebrütet.

Nach 18-stündiger Bebrütung bei 37 ° C konnte dann die endgültige quantitative und qualitative Auswertung erfolgen.

Unter der Voraussetzung, daß jeder Keim, der auf die Blut- bzw. ENDO-Agarplatte gebracht wurde, eine Kolonie bildet, wurden die stark schleimigen, rosafarbenen Kolonien ausgezählt.

Die Keimzahlen / g Nierengewebe bzw. pro ml Urin konnte man unter Berücksichtigung der Verdünnungsstufe direkt ablesen.

3.3 In vitro Tests

3.3.1 Identitätsnachweis

Zum Nachweis, daß die auf den Platten gewachsenen Keime mit denen zur Infektion verwandten identisch waren, führte man den Objektträgeragglutinationstest (WIESMANN, 1978) durch. Dazu würde ein Tropfen Antiserum, das aus dem bei der Sektion der Ratten gewonnenen Blut stammte, mit einer

Klebsiellen-Kolonie von einer ENDO-Agarplatte verrieben. Eine grobflockige Agglutination zeigte die Identität der Keime. Um eine Spontanagglutination auszuschließen, wurde der Test mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt, bei dem es zu keiner Agglutination kam.

3.3.2 MHK - Bestimmung

Die MHK - die minimale Hemmkonzentration - ist die Menge eines Stoffes in mcg/ ml, die gerade noch ausreicht, um das Wachstum einer definierten Keimmenge zu verhindern. Mit ihr läßt sich also die In Vitro-Wirksamkeit eines Chemotherapeutikums beurteilen.

Die MHK für Gentamycin und Fosfomycin gegen Klebsiella 1403 wurde in einem Röhrchenverdünnungstest bestimmt. Hierzu wurde von abgewogenen Mengen der Antibiotika je eine geometrisch fallende Verdünnungsreihe mit sterilem Aqua dest. hergestellt, die Antibiotikumkonzentration von 2048 bis 0,125 mcg/ml enthielt. Sodann erfolgte die Herstellung einer Keimsuspension mit 3×10^6 Keimen / ml.

Je 1 Tropfen dieser definierten Keimaufschwemmung ($= 1 \times 10^5$ Keimen) und 0,1 ml von jeder Antibiotikumlösung der Verdünnungsreihen wurden in 2 x 15 bereitgestellte, mit 0,9 ml steriler Nährbouillon gefüllte Wassermannröhrchen gefüllt und bei 37° C 18 Stunden bebrütet. Eine Trübung zeigte ein Wachstum der Keime an; das erste trübungsfreie Röhrchen gab die minimale Konzentration des Wirkstoffes an, die das Wachstum des Erregers hemmte.

4 EIGENE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Im folgenden werden die Ergebnisse der oben beschriebenen Tierexperimente in Tabellen und Graphiken ausgewertet.

60 Ratten wurden in drei Gruppen zu je 20 Tieren eingeteilt:

- I : Kontrollgruppe: mit *Klebsiella* infiziert,
untherapiert
- II: Therapiegruppe: mit *Klebsiella* infiziert,
2 x 500 mg/ kg KG Fosfomycin/die
- III: Therapiegruppe: mit *Klebsiella* infiziert,
2 x 50 mg/kg KG Gentamycin/die

4.1 Klinische Beobachtungen

Fünf Tiere der Kontrollgruppe, zwei Tiere der Therapiegruppe Gentamycin sowie drei Tiere der Fosfomycingruppe gingen ein. Als Todesursache wurde bei der anschließenden Sektion in allen Fällen eine doppelseitige, akute Pyelonephritis festgestellt.

Da diese Tiere noch während des Therapiezeitraumes verstarben, blieben sie - wegen den daraus resultierenden unterschiedlichen Versuchsbedingungen - bei der statistischen Auswertung der bakteriologischen Befunde unberücksichtigt.

4.2 Pathologisch - anatomische Befunde

Zwischen den nicht vorgeschädigten rechten Nieren und den durch vorübergehende Ureterligatur vorgeschädigten linken Nieren ließ sich bei Kontrolltieren makroskopisch ein z. T. deutlich sichtbarer Größenunterschied feststellen.

Auf der Oberfläche beider Nieren in der Kontrollgruppe fanden sich zahlreiche kleine Abszesse, die teilweise zu Nierenkarbunkeln konfluiert waren. In vielen Fällen hatten sich, besonders linksseitig, paranephritische Abszesse ausgebildet. Die Nierenkapseln waren zumeist nur schwer oder nicht ablösbar.

Vor allem bei den linken Nieren fiel eine Verbackung mit dem umliegenden Gewebe auf. Ferner fand sich bei fünf Kontrolltieren eine Splenomegalie; die bakteriologische Untersuchung ergab einen Keimbefall mit Klebsiella.

Da keine Verwachsungen zwischen Milz und Niere bestanden, mußte als Infektionsweg eine Bakteriämie angenommen werden.

Bei den Tieren der Therapiegruppen konnten solche makroskopischen Veränderungen nicht festgestellt werden. Auch unterschieden sich die Nieren der therapierten Tiere nicht auffällig.

In der folgenden Tabelle wird das mittlere Gewicht der Nieren in Gramm dargestellt.

	Linke Niere	Rechte Niere
Kontrollgruppe	1,83 g	1,41 g
Fosfomycingruppe	1,25 g	1,15 g
Gentamycingruppe	1,28 g	1,18 g

Tab. 6 : Mittlere Nierengewichte in Gramm

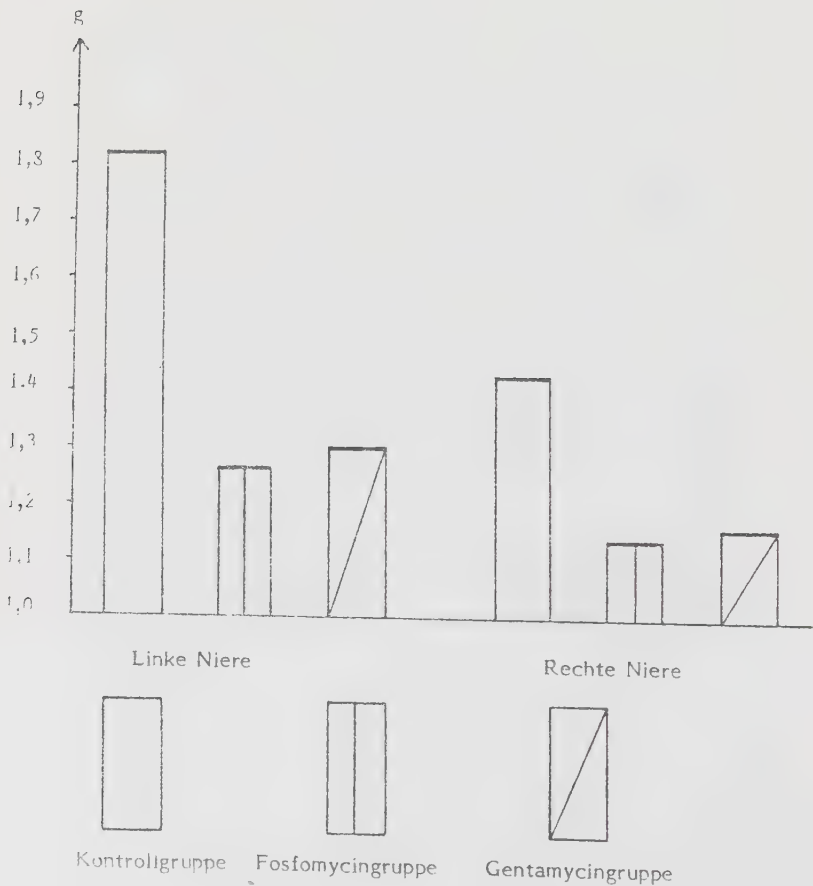


Abb. 6 : Säulendiagramm zu Tab. 6

4.3 Bakteriologische Auswertung

Die Ergebnisse der im Kap. 3.2.5 S. 47 beschriebenen, quantitativen bakteriologischen Auswertung sind in den Tabellen im Anhang aufgezeigt.

Die angegebenen Keimzahlen sind für jede der drei Tiergruppen getrennt wiedergegeben und beziehen sich auf je 1 g Nierengewebe bzw. 1 ml Urin.

4.3.1 Graphische Darstellung der Klebsiella-Keimzahlen

Die Abbildungen 7 - 9 zeigen die graphische Darstellung der Keimzahlbefunde, die im Anhang in den Tabellen I - III ersichtlich sind. Rechte Nieren, linke Nieren und Urine sind jeweils getrennt in einem Koordinatensystem eingezeichnet.

Auf der Abzisse sind die Anzahl der Tiere in den einzelnen Gruppen, auf der Ordinate die Logarithmen der Keimzahlen pro Gramm Nierengewebe bzw. pro Milliliter Urin aufgetragen.

Die keimfreien Nieren und Urine werden in der Graphik als etwa 1 mm große Säulen wiedergegeben.

Abb. 7 : Klebsiellakeimzahlen der linken, vorgeschädigten Nieren

Abb. 8 : Klebsiellakeimzahlen der rechten, nicht vorgeschädigten Nieren.

Abb. 9 : Klebsiellakeimzahlen der Urine

Abb. 7 : Klebsiellakeimzahlen der linken, vorgeschädigten Nieren

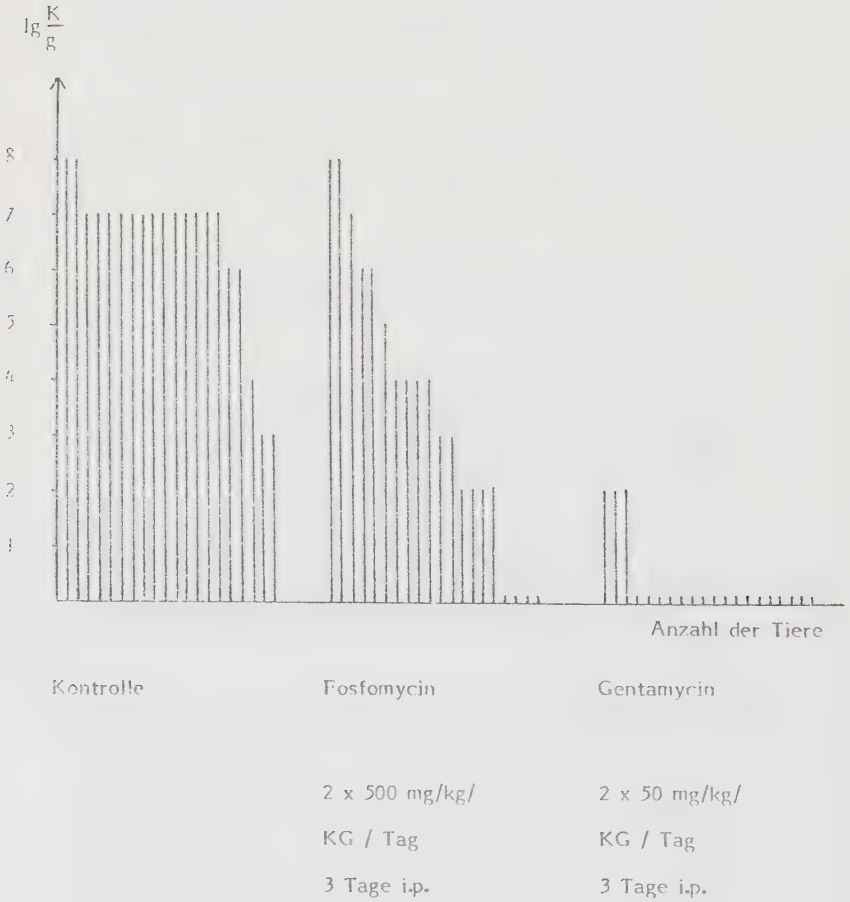
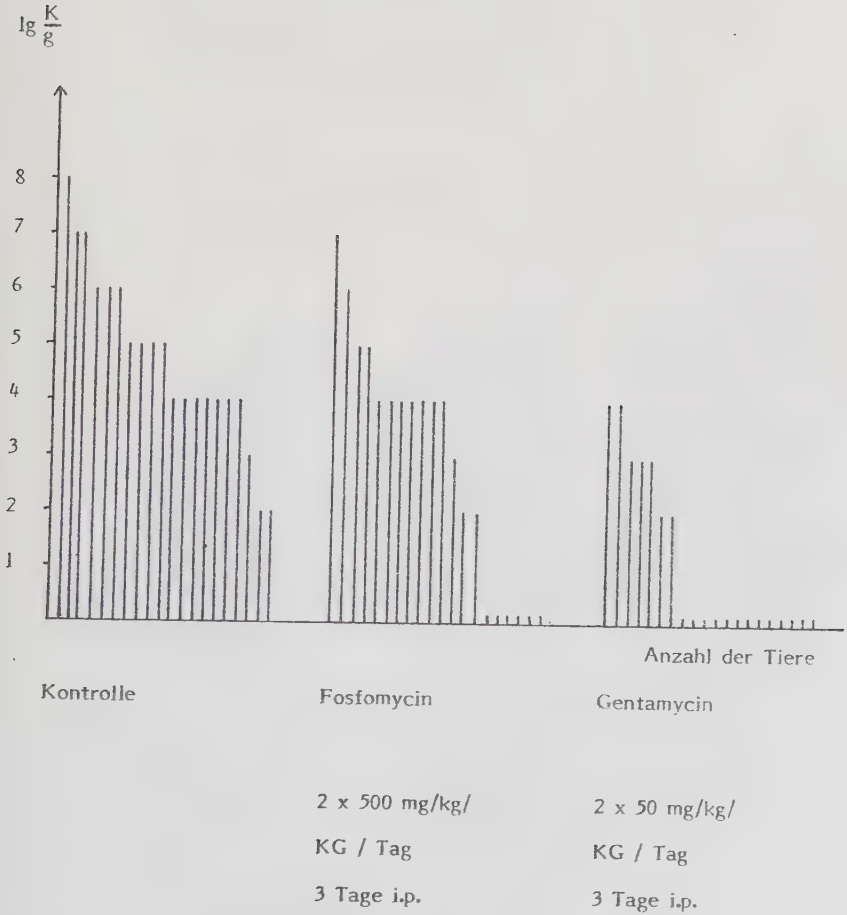


Abb. 8 : Klebsiellakeimzahlen der rechten, nicht vorge-
schädigten Nieren



4.3.2 Zusammenstellung der durchschnittlichen
Logarithmen der Klebsiella-Keimzahlen

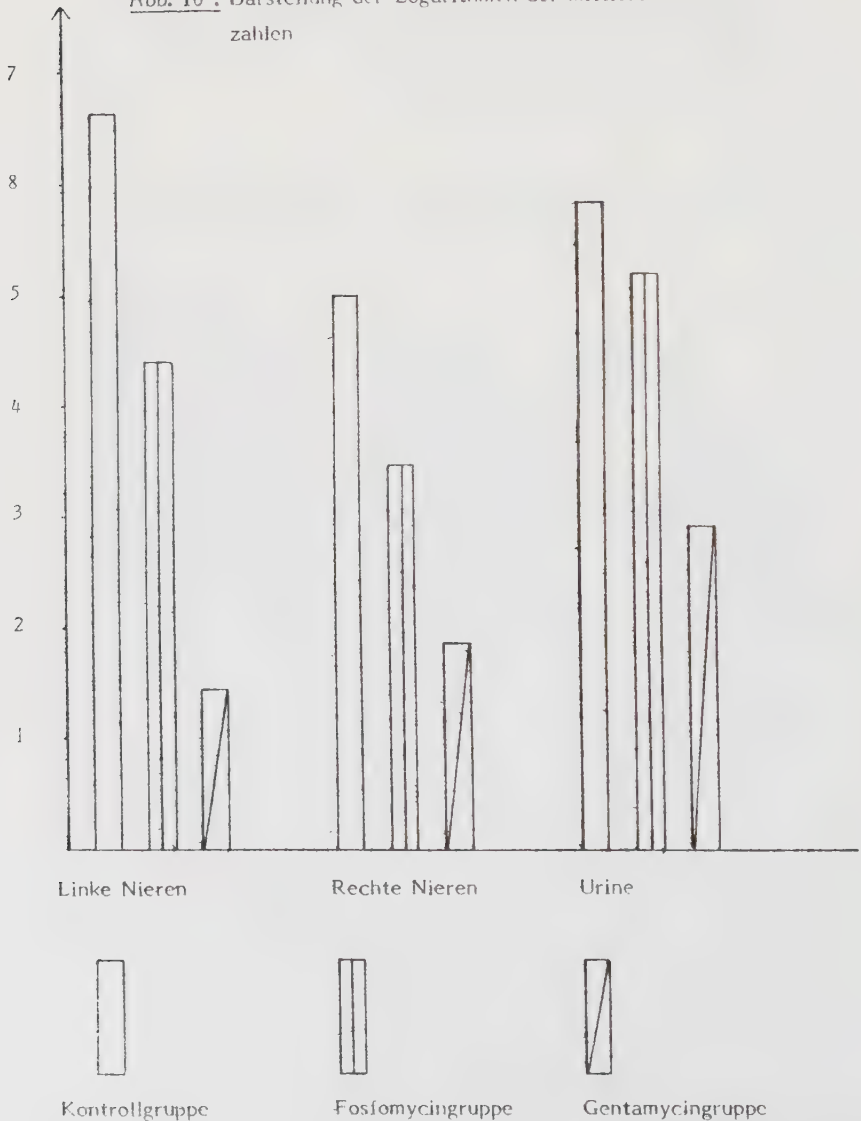
Tabelle 7 stellt die geometrischen Mittelwerte der Keimkonzentrationen und die durchschnittlichen Logarithmen der Klebsiella-Keimzahlen pro g Nierengewebe bzw. pro ml Urin der verschiedenen Versuchsgruppen dar.

Tab. 7: Geometrische Mittelwerte der Keimkonzentrationen und durchschnittliche Logarithmen der Klebsiella-keimzahlen

	Linke Nieren	Rechte Nieren	Urin
Kontroll- gruppe			
Ø lg	6,496	4,917	5,7424
Ø KZ	$3,133 \times 10^6$	$8,26 \times 10^4$	$5,526 \times 10^5$
Fosfomycin- gruppe			
Ø lg	4,382	3,380	5,1357
Ø KZ	$2,41 \times 10^4$	$2,435 \times 10^3$	$1,367 \times 10^5$
Gentamycin- gruppe			
Ø lg	1,203	1,828	2,886
Ø KZ	$1,596 \times 10^1$	$6,73 \times 10^1$	$7,692 \times 10^2$

Zum besseren Überblick der Ergebnisse dient die graphische Darstellung der Logarithmen der mittleren Keimzahlen pro g Nierengewebe bzw. pro ml Urin.

Abb. 10 : Darstellung der Logarithmen der mittleren Keimzahlen



4.3.3 Histogramme der Keimzahlbefunde

Die Histogramme der Abbildungen 11 bis 13 zeigen die prozentuale Verteilung der Infektionsschwere von 10^0 bis 10^8 Keime pro Gramm Nierengewebe bzw. pro Milliliter Urin für die Therapie- und Kontrollgruppen.

Die Abszissen geben die absoluten Keimzahlen pro Gramm bzw. Milliliter an, auf den Ordinaten sind die Anzahl der Nieren bzw. der Urinproben aufgetragen.

Abbildung 11: Histogramm für die prozentuale Verteilung der Keimzahlbefunde der linken Nieren.

Abbildung 12: Histogramm für die prozentuale Verteilung der Keimzahlbefunde der rechten Nieren

Abbildung 13: Histogramm für die prozentuale Verteilung der Keimzahlbefunde der Urinproben.

In der Tabelle 8 werden die Keimzahlbefunde (Keime/g bzw. ml) in zwei Infektionsgruppen zusammengefaßt:

Infektionsgruppe 1 : $10^0 - 10^3$ Keime / g bzw. ml

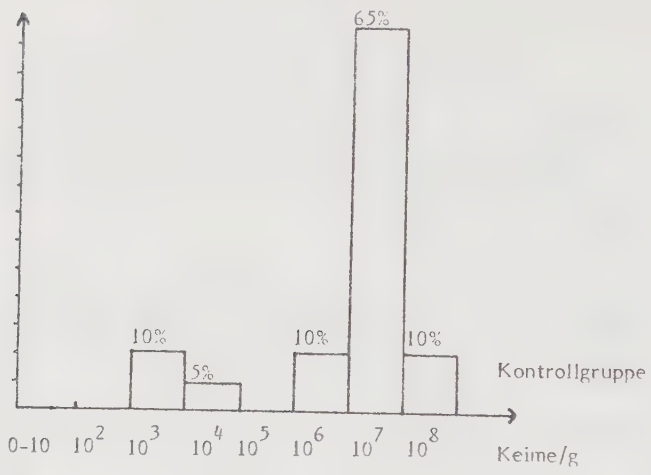
Infektionsgruppe 2 : $10^4 - 10^8$ Keime / g bzw. ml

Die Ergebnisse sind in Abbildung 14 - 16 in einem Säulendiagramm dargestellt.

Abb. 11: Histogramm für die prozentuale Verteilung der Keimzahlbefunde der linken Nieren

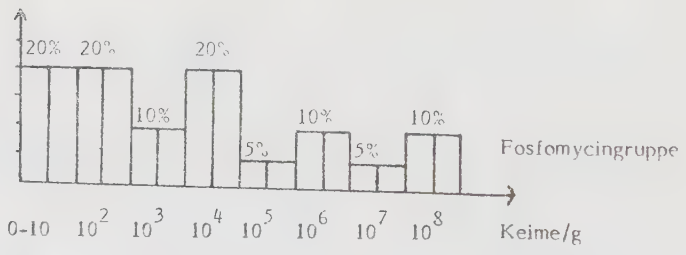
Nieren

13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1



Nieren

4
3
2
1



Nieren

17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

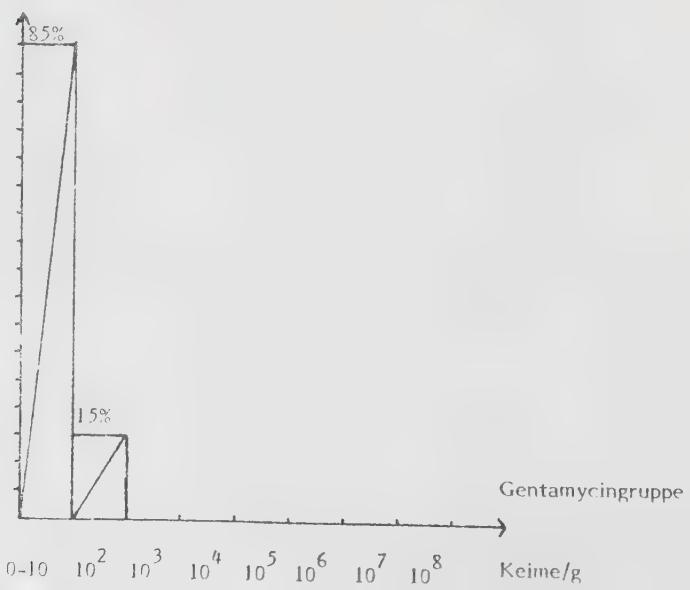
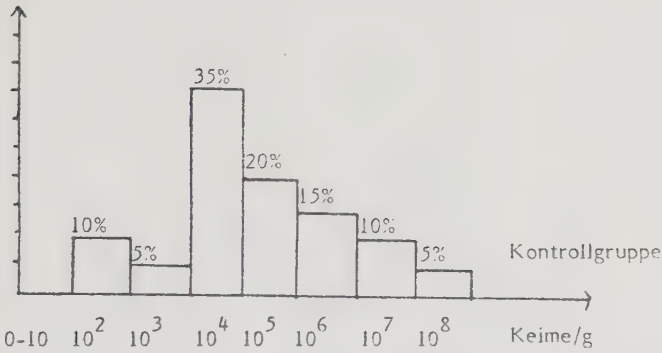
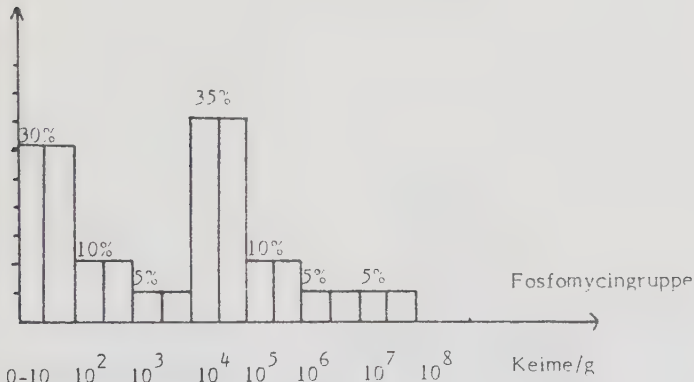


Abb. 12 : Histogramm für die prozentuale Verteilung
der Keimzahlbefunde der rechten Niere

Nieren



Nieren



Nieren

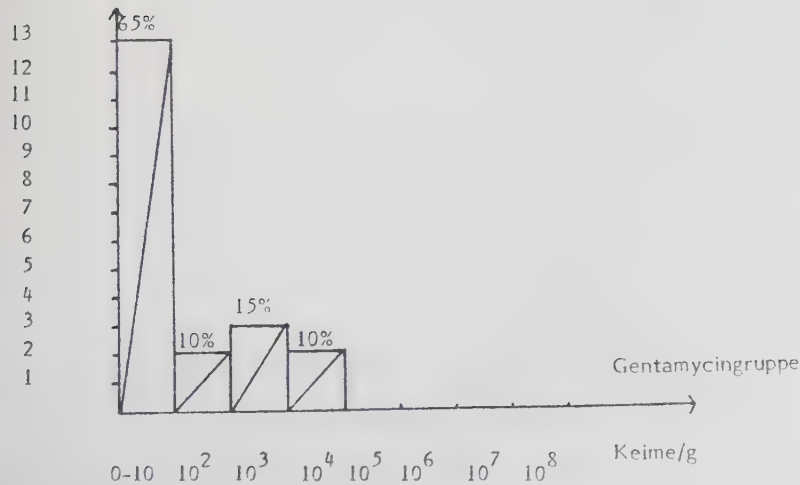
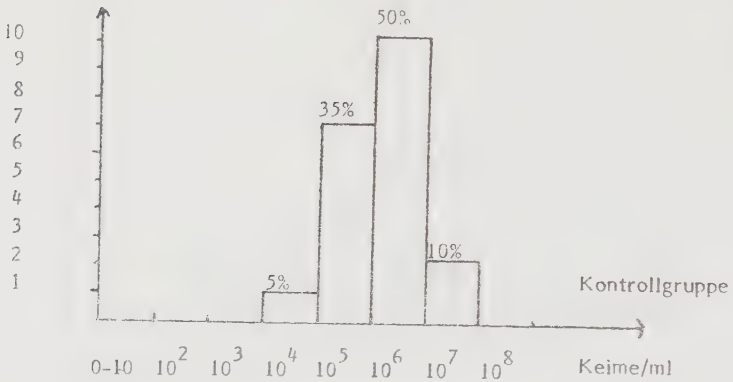
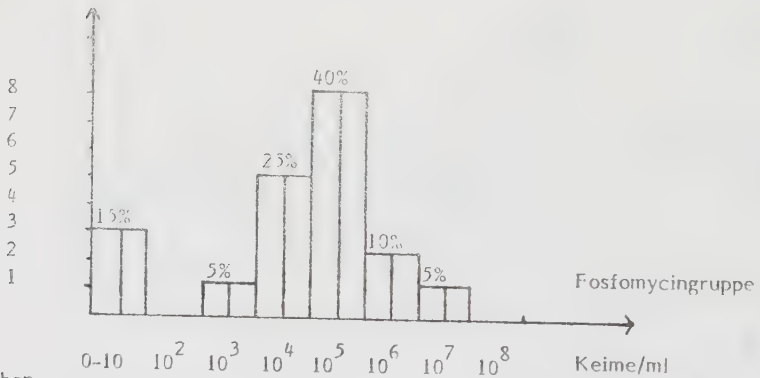


Abb. 13 : Histogramm für die prozentuale Verteilung der Keimzahlbefunde der Urinproben

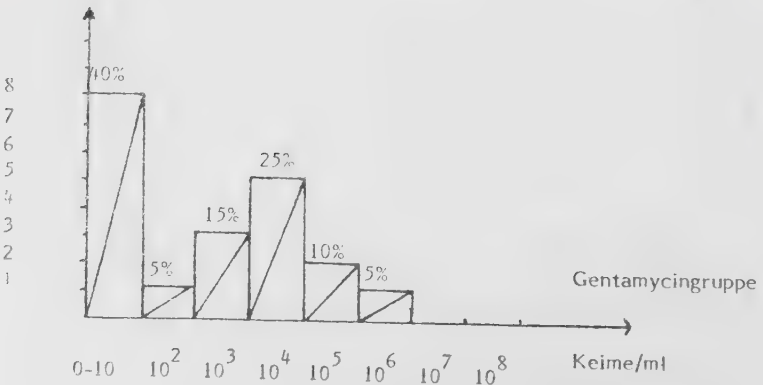
Urinproben



Urinproben



Urinproben



	Keime/g bzw. ml $10^0 - 10^3$	Keime/g bzw. ml $10^4 - 10^8$
Linke Niere		
Kontrollgruppe	10 %	90 %
Fosfomycingruppe	50 %	50 %
Gentamycingruppe	100 %	-
Rechte Niere		
Kontrollgruppe	15 %	85 %
Fosfomycingruppe	45 %	55 %
Gentamycingruppe	90 %	10 %
Urinproben		
Kontrollgruppe	-	100 %
Fosfomycingruppe	20 %	80 %
Gentamycingruppe	60 %	40 %

Tab. 8 : Zusammenfassung der Keimzahlbefunde in zwei Infektionsgruppen

Abb. 14 : Graphische Darstellung der Tabelle 8

Linke Niere

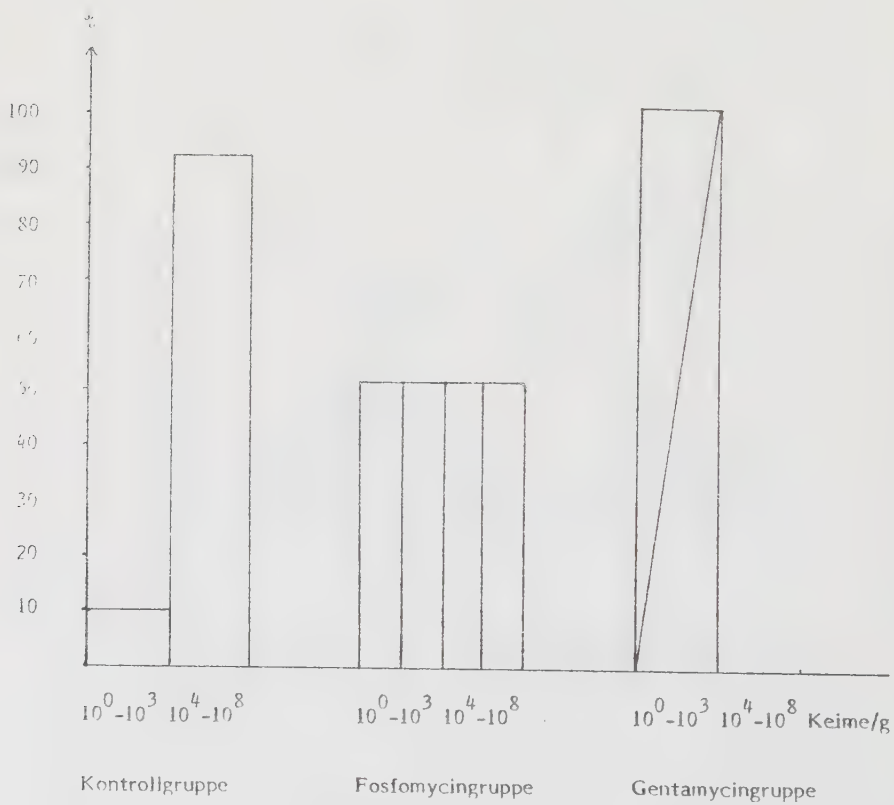


Abb. 15 : Graphische Darstellung der Tabelle 8

Rechte Niere

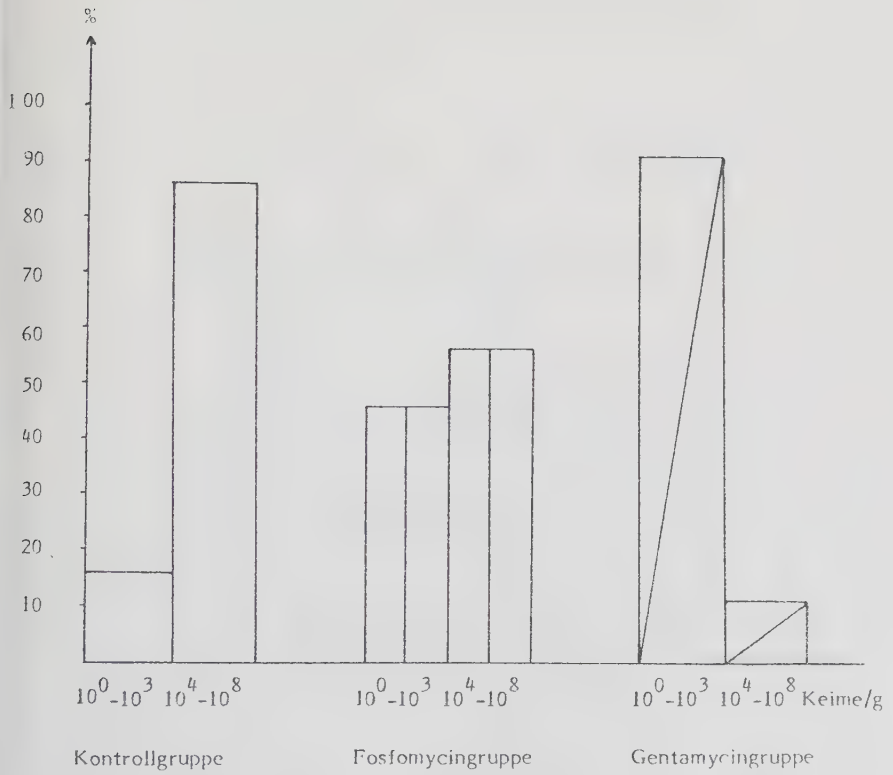
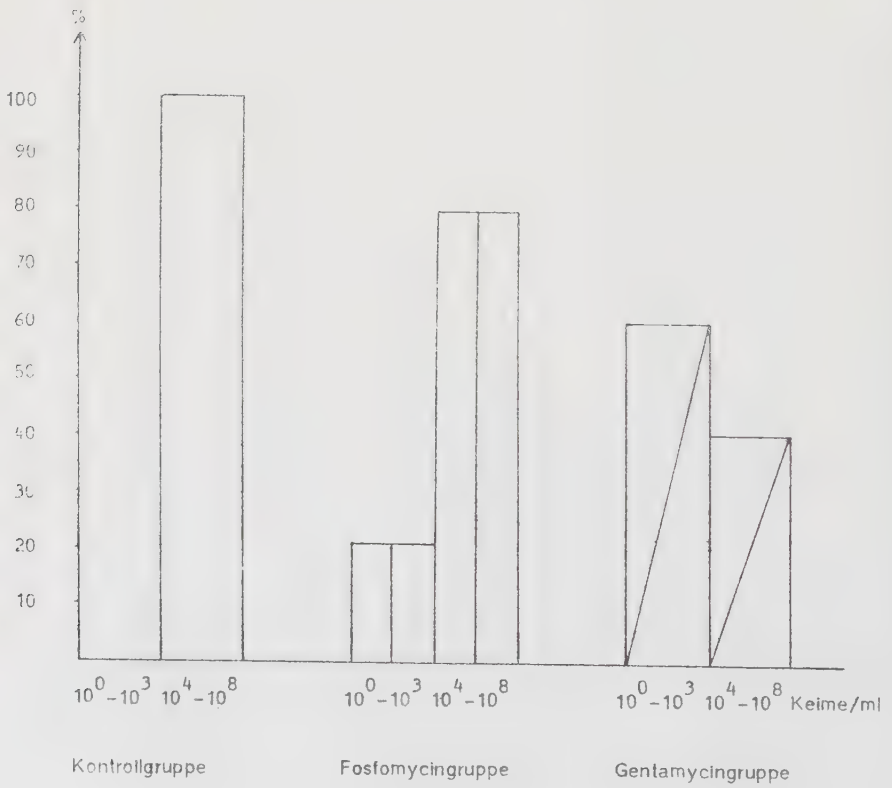


Abb. 16 : Graphische Darstellung der Tabelle 8

Urinproben



4.3.4 Darstellung der Summenhäufigkeit der Klebsiellakeimzahlen

Um die unterschiedlichen Keimzahlbefunde der jeweiligen Gruppen zu verdeutlichen, sind in den Abbildungen 17 bis 19 die Summenhäufigkeiten als Funktion der prozentualen Verteilungen der Versuchstiere in Abhängigkeit von den absoluten Keimzahlen als Ausdruck der relativen Wirkungen der Medikamente dargestellt.

Je weiter die Kurven in diesen Diagrammen links oben liegen, desto besser ist die Wirkung des Medikamentes einzuschätzen.

Auf der Abszisse sind die absoluten Klebsiellakeimzahlen aufgetragen, auf den Ordinaten die prozentuale Verteilung der Versuchstiere.

Abb. 17 : Graphische Darstellung der Summenhäufigkeit der Klebsiellakeimzahlen, linke Niere

Abb. 18 : Graphische Darstellung der Summenhäufigkeit der Klebsiellakeimzahlen, rechte Niere

Abb. 19: Graphische Darstellung der Summenhäufigkeit der Klebsiellakeimzahlen, Urine

Abb. 17: Darstellung der Summenhäufigkeiten der Keimzahlen der vorgeschädigten linken Nieren der drei Versuchsgruppen

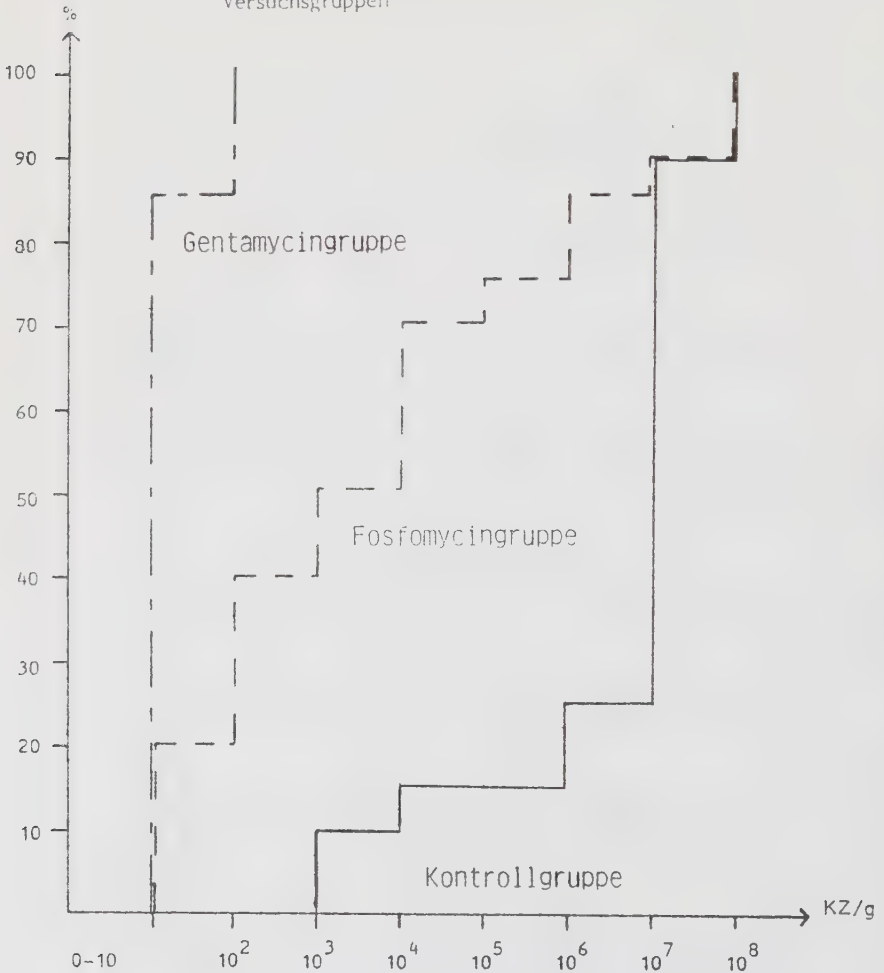


Abb. 18: Darstellung der Summenhäufigkeit der Keimzahlen der nicht vorgeschädigten rechten Nieren der drei Versuchsgruppen

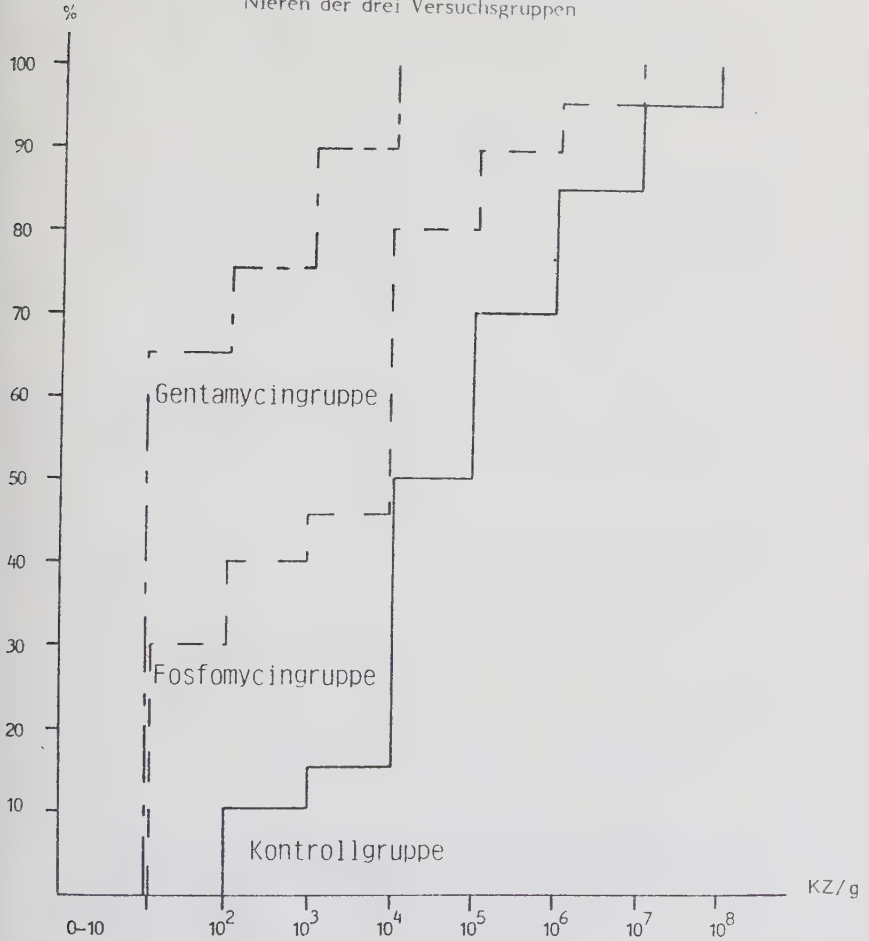
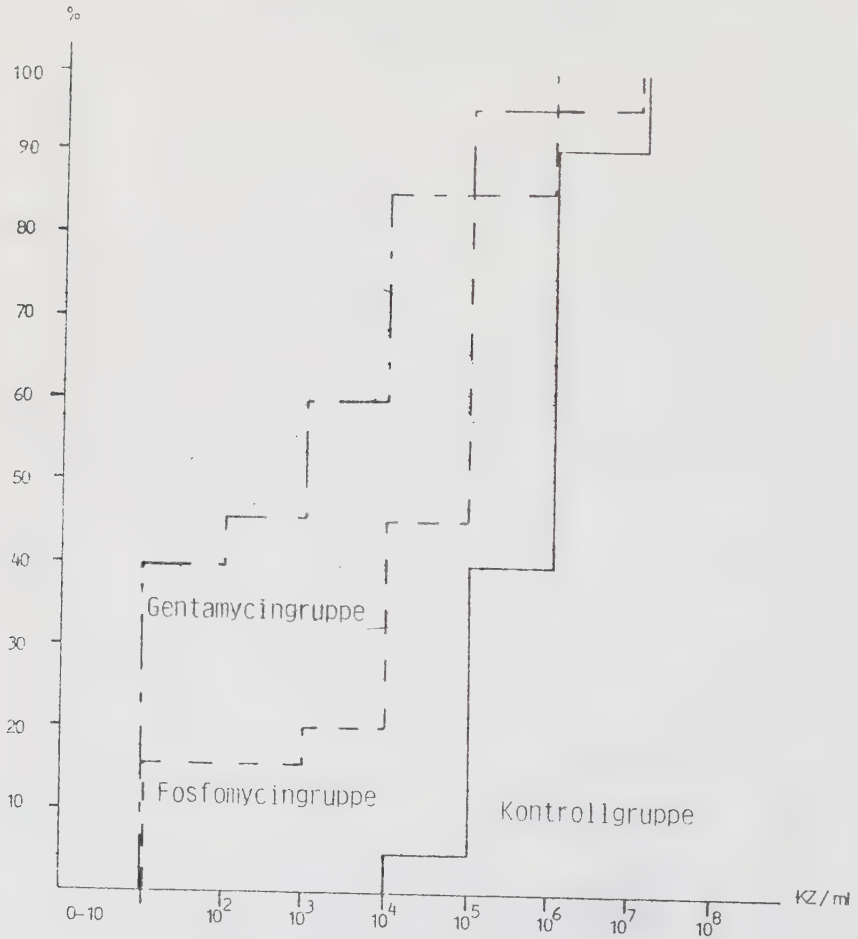


Abb.: Darstellung der Summenhäufigkeiten der Keimzahlen der Urinproben der drei Versuchsgruppen



4.3.5 Statistische Auswertung der Keimzahlbefunde

Mit Hilfe statistischer Prüfverfahren kann die Entscheidung darüber erfolgen, ob die bei dem Versuch aufgetretenen Abweichungen bezüglich des therapeutischen Erfolges zwischen den jeweiligen Versuchsgruppen zufälliger oder wesentlicher Natur sind.

Bei kleinen Stichproben ist es schwierig, die Normalverteilung der Zufallsvariablen nachzuweisen. Man wird deshalb auch für korrelierende Stichproben - sofern die Hypothese der Normalverteilung der Differenzen nicht geprüft werden kann oder zurückgewiesen wird - zu einem parameterfreien Prüfverfahren greifen müssen.

Es wurde deshalb eine Methode (WILCOXON) gewählt, die nicht auf Voraussetzungen über die Verteilungsform der Variablen basiert, d.h., daß eine Normalverteilung innerhalb der Stichprobe nicht vorliegen muß.

Der WILCOXON-Test ist ein parameterfreies Prüfverfahren; er ermöglicht für zwei korrelierende Stichproben aus Grundgesamtheiten, deren Verteilungsform unbekannt ist, einen statistischen Vergleich der Keimzahlen der Versuchsgruppen.

Der WILCOXON-Test erlaubt nur eine Aussage über bestehende Unterschiede, eine Übereinstimmung kann nicht festgestellt werden.

Bei dem Test geht man davon aus, daß die beiden untersuchten Stichproben der selben Grundgesamtheit angehören, d.h., daß die Unterschiede nur zufällig sind.

Diese Annahme wird Nullhypothese genannt.

Mittels dieser Prüfverfahren entscheidet man über Annahme oder Ablehnung der Nullhypothese. Es ist aber nicht gesagt, daß dieser Entscheid in jedem Falle richtig ist; denn dieser beruht auf einer Stichprobe vom Umfang n , und es besteht die Möglichkeit eines Irrtums. Man rechnet bei diesem Entscheid

mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2α

In der vorliegenden Arbeit wird die Aussage über einen signifikanten Unterschied mit dem Fehler $2\alpha = 0,01, 0,02$ und $0,05$ vorgenommen (PFLANZAGEL, 1974).

Für die zu vergleichenden Versuchsgruppen wurde die Rangsumme T ermittelt, die die Vertrauensgrenze der Signifikanzberechnung darstellte. Die entsprechenden Signifikanzschranken waren aus Tabellen (DOCUMENTA GEIGY, 1975) zu ersehen.

Lag nun die Rangsumme T außerhalb (kleiner gleich oder größer gleich) der Signifikanzschranke, so ließ sich ein signifikanter Unterschied statistisch sichern.

Die Ergebnisse des WILCOXON-Tests sind aus der Abbildung 20 ersichtlich.

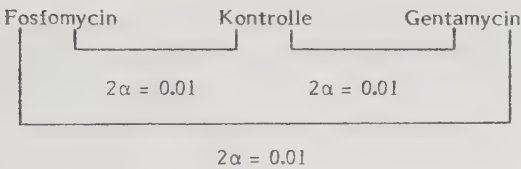
Die statistischen Berechnungen wurden für die einzelnen Versuchsgruppen getrennt nach linken Nieren, rechten Nieren und Urinproben in folgenden Vergleichen angestellt:

1. Kontrolle - Gentamycin
2. Kontrolle - Fosfomycin
3. Gentamycin - Fosfomycin.

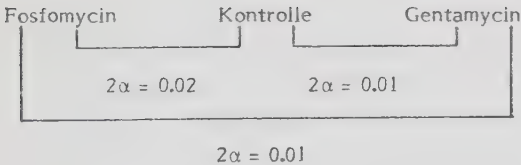
Abb. 20: Signifikanz-Test nach WILCOXON

Statistische Beziehungen der Keimzahlen im Gewebe und im
Urin bei der Exp. Klebsiella 1403-Pyelonephritis der Ratte

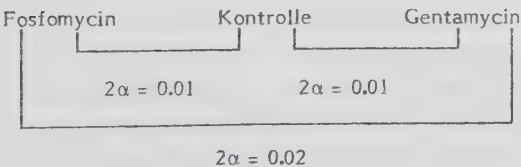
Linke, vorgeschädigte Niere



Rechte Niere



Urin



4.3.6 Ergebnisse der in Vitro-Untersuchungen

Bei der in Kapitel 3.3.2 beschriebenen Untersuchung zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen bei *Klebsiella* 1403 ergaben sich folgende Werte:

MHK von Gentamycin: 2µg / ml

MHK von Fosfomycin: >1024µg / ml

5 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Der Wert eines Antibiotikums wird in erster Linie durch folgende Faktoren bedingt:

die antibakterielle Wirksamkeit, die pharmakokinetischen Eigenschaften und die Verträglichkeit.

Über das Gentamycin liegen Ergebnisse vor, die alle genannten Faktoren sowie klinische Erfahrungsberichte einschließen. Da es sich bei Fosfomycin um eine neuentwickelte Substanz handelt, sind die diesbezüglichen Angaben noch zum Teil unvollständig.

Durch tierexperimentelle Untersuchungen lassen sich die antibakteriellen Eigenschaften von Antibiotika besser bestimmen als das in in Vitro-Untersuchungen möglich ist. Da in der vorliegenden Arbeit die linken Nieren der Versuchstiere durch eine temporäre Ureterligatur vorgeschädigt waren, ließ sich die antibakterielle Wirksamkeit von Fosfomycin und Gentamycin - im Vergleich zu unbehandelten Tieren - in vorgeschädigtem und nicht vorgeschädigtem Nierengewebe direkt vergleichen.

Die Bedeutung, die vorgeschädigtem Gewebe für eine Infektion zukommt, läßt sich anhand der vorliegenden Werte belegen.

Das Durchschnittsgewicht der vorgeschädigten Nieren der Tiere in allen drei Gruppen lag wesentlich höher als das der nicht vorgeschädigten rechten Nieren. Bei den behandelten Tieren waren die Nierengewichte der vorgeschädigten Nieren annähernd gleich, ein Unterschied zur nicht vorgeschädigten rechten Niere ließ sich sowohl für die Gentamycin- als auch für die Fosfomycingruppe finden. Die vorgeschädigten linken Nieren der Kontrollgruppe waren im Vergleich zu denen der Therapiegruppe deutlich schwerer. Das gleiche trifft für die nicht vorgeschädigten rechten Nieren zu (siehe Tab. 6 und Abb. 6).

Das Ausmaß der Vorschädigung wird deutlicher, wenn man sich den mittleren absoluten Keimbefall der linken und rechten Nieren (Tab. 7, S. 57) vor Augen führt. Der Infektionsgrad der linken Nieren liegt innerhalb der Kontrollgruppe um zwei Zehnerpotenzen höher als bei den rechten Nieren, innerhalb der Fosfomycingruppe um eine Zehnerpotenz höher, nur bei der Gentamycingruppe ist der Unterschied zwischen linker und rechter Niere auf den Faktor 5,14 reduziert.

Diese bakteriologischen Befunde ließen sich auch schon rein mikroskopisch vermuten. Bei der Kontrollgruppe waren vor allem die linken Nieren von multiplen Abszessen durchsetzt und mit der Umgebung verbacken.

Diese Veränderungen ließen sich bei den rechten Nieren der Kontrollgruppe und bei den beiden anderen Gruppen nicht feststellen.

Die pathologisch-anatomischen Befunde bestätigen den therapeutischen Effekt beider Antibiotika.

Die unbehandelten Tiere wirkten oft schon vom äußeren Erscheinungsbild her stark hinfällig. Bei der Sektion und Begutachtung der Nieren wurde dieser Eindruck bestätigt. Außerdem bewiesen die hohen Keimzahlen im Nierengewebe und im Urin die schwere Infektion.

Die Keimzahlen der Nieren und Urinproben der Kontrolltiere waren im Vergleich zu denen der behandelten Tiere sehr hoch. Die Abbildungen 7 - 9, S. 54 - 56, zeigen die Wirkungen von Fosfomycin und Gentamycin: links die hohen Keimzahlen der unbehandelten Kontrollgruppe, daneben die Werte der Fosfomycinbehandlung. Sowohl im Nierengewebe als auch in den Urinproben finden sich geringere Klebsiellakeimzahlen als bei den Kontrollgruppen. Im Gegensatz dazu die Gentamycin-Therapie, die in allen Gruppen deutlich keimreduzierende Wirkung zeigt. Die Signifikanzberechnung sichert diese Befunde.

Mit Hilfe des WILCOXON-Tests wurden folgende Aussagen gewonnen:

1. Für die vorgeschädigten linken Nieren bestehen bei den drei Beziehungen signifikante Unterschiede, wobei die Kontrollgruppe den höheren Keimzahlbefund aufweist. Es folgen die Fosfomycingruppe mit durchschnittlich $2,41 \times 10^4$ Keimen/g Nierengewebe und die Gentamycingruppe, die die niedrigsten Keimzahlen aufweist.
2. Bei den nicht vorgeschädigten Nieren ergaben sich ähnliche Beziehungen, signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Therapiegruppen und signifikante Unterschiede zwischen den Wirkstoffgruppen.
3. Auch die Urinproben wiesen die gleichen Verhältnisse auf, indem deutliche Unterschiede zwischen den Therapiegruppen und der Kontrollgruppe und signifikante Unterschiede zwischen den Antibiotikagruppen bestanden.

Nach diesen bakteriologischen und pathologisch-anatomischen Befunden läßt sich zunächst festhalten, daß die unbehandelte Kontrollgruppe sieben Tage nach der Infektion in allen Proben (Nieren- und Urinproben) hohe Keimzahlen bietet. Die Annahme, daß eine Vorschädigung des Nierengewebes das Angehen einer Infektion begünstigt, wird durch die stark erhöhten mittleren Keimzahlwerte der vorgeschädigten gegenüber den nicht vorgeschädigten Nieren erhärtet. Die Werte der Urinproben nehmen eine Mittelstellung ein.

Die beiden Therapiegruppen zeigen demgegenüber deutlich keimreduzierende Effekte der Antibiotika. Die Befunde der Kontrollgruppe liegen wesentlich höher als die der Therapiegruppen, wobei die Wirkung des Gentamycins in allen Gruppen stärker ist als die des Fosfomycins. Dieser Unterschied wird auch durch den WILCOXON-Test bestätigt.

Bei den vorgeschädigten Nieren ist die antibiotische Wirkung des Fosfomycins am deutlichsten. Diese Tatsache wird noch einmal deutlich in der Zuordnung der Keimzahlbefunde in zwei Infektionsgruppen (Tab. 8, S. 63). Bei den vorgeschädigten linken Nieren liegen 100 % der Keimzahlbefunde Gentamycin in der Infektionsgruppe $10^0 - 10^3$. Fosfomycin zeigt eine Verteilung von 50 % in der Infektionsgruppe $10^0 - 10^3$ und 50 % in der Infektionsgruppe $10^4 - 10^8$. Bei den rechten, nicht vorgeschädigten Nieren wird der Unterschied der Keimzahlbefunde ebenfalls sichtbar.

Infektionsgruppe $10^0 - 10^3$ für Gentamycin 90 %, für Fosfomycin nur 45 %.

Bei den Urinen wird der Unterschied noch deutlicher: Infektionsgruppe $10^0 - 10^3$ für Fosfomycin 20 %, für Gentamycin 60%. So auffallend der Unterschied zwischen den mit Gentamycin und Fosfomycin therapierten Gruppen ist, so deutlich wird auch der Unterschied zwischen der Fosfomycin- und Kontrollgruppe. Auch die in Vitro Tests - MHK-Bestimmung - für Gentamycin und Fosfomycin bei Klebsiella 1403 zeigen bei diesem Keim die stärkere keimreduzierende Wirkung von Gentamycin, obgleich diese in vitro Tests mit Skepsis zu betrachten sind, da die Fosfomycinaktivität stark durch die Zusammensetzung des Kulturmediums beeinflußt wird. Für die MHK Bestimmung wurde MUELLER-HINTON Bouillon verwendet.

Die Ergebnisse dieser In Vivo-Screening-Versuchsreihe bestätigen damit die bereits vorliegenden In vitro-Untersuchungen von MATA et al. und BOROWSKI et al., wonach Fosfomycin in vitro weniger wirksam gegen indol positive Proteus und Klebsiella-Enterobacter ist. Dennoch wird Fosfomycin auf Grund seiner Atoxizität und auf Grund seiner geringen Nebenwirkungen im Vergleich zu Gentamycin einen therapeutischen Stellenwert erringen können, besonders auch in der Behandlung von Schwangeren, weil bisher noch keine teratogene Wirkung von Fosfomycin festgestellt werden konnte.

6 ZUSAMMENFASSUNG

An dem von PRAT et al. beschriebenen Infektionsmodell und Therapiemodell der experimentellen ascendierenden Pyelonephritis wurde die antibakterielle Wirksamkeit von Fosfomycin im Vergleich zu Gentamycin getestet.

Für diese Testreihe waren 70 Albino-Ratten vom Stamm Br. 46 - Wistar II vorhanden, von denen 20 mit Fosfomycin und 20 Tiere mit Gentamycin behandelt wurden. 20 Tiere dienten als Kontrollgruppe, 10 Ratten gingen interkurrent ein.

Nach einer linksseitigen, vierstündigen Ureterligatur erfolgte eine Stunde nach Lösung der Ligatur transurethral die Infektion mit *Klebsiella* 1403.

Die Tiere der Therapiegruppen erhielten über 3 Tage hinweg 2 x 50 mg / kg KG die Gentamycin bzw. 2 x 500 mg / kg KG die Fosfomycin intra peritoneal appliziert. Am 7. Tage nach Therapiebeginn erfolgte die Sektion der Tiere und die bakteriologische Verarbeitung und Auswertung der Nieren- und Urinproben.

Für beide Therapiegruppen stellten sich gegenüber den Kontrolltieren signifikant erniedrigte Keimzahlen im Nierengewebe und in den Urinproben heraus.

Die Keimzahlen der therapierten Tiere untereinander zeigten auch deutliche Signifikanzen.

In Diagrammen und Tabellen wurden die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen und der statistischen Auswertung festgehalten.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Andersen, B. R. Persistent pyelitis and pyelonephritis from retrograde urinary tract infection with a strain of *Klebsiella* in rats.
Jackson, G. G. *J. Lab. clin. Med.* 60, 457 (1962)

- 2.) Berning, H. Klinik der Pyelonephritis
Die Pyelonephritis, Forschungsergebnisse 1966
Hg: Losse, H. und Kienitz, M.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1967

- 3.) Berning, H. Pyelonephritis und chronische interstitielle Nephritis
Handbuch der Inneren Medizin, Bd. VIII/2, 5. Aufl.
Hg: Schwegk, H.
Springer Verlag, Berlin, 1968

- 4.) Bowers, R. Recommended terminology of urinary tract infection
Asscher, A. W. A Report of the member of the
Brumfitt, W. medical research council bacteriuria committee
Colley, I. R. T. *Brit. med. J.* 2, 717-719 (1979)
Saxton, H. M.
Scott, J. E. S.
Selkon, J. B.
Sonellie, J. M.
White, R. H. R.

- 5.) Borowski, J. In Vitro Studies of Phosphonomycin - A new Broad Spectrum Antibiotic
Borowski, E.
Borowski, M.
Dziężanowska, D. *Proc. 7th Int. Congr. of Chemotherapy* pp. 1043-1045
Jakubicz, P.
Ziminski, T. Urban und Schwarzenberg, München, 1972

- 18.) Grimm, H. In vitro Investigations with Fosfomycin on Mueller-Hinton-Agar with and without Glucose-6-Phosphate Infection Z Nr. 5, 256-259 (1979)
- 19.) Grundmann, E. Remarks on the Terminology of Urinary Tract Infection
Pyelonephritis Vol. IV
Hg: Losse, H., Asscher, A. W., Lison, A. E.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1980
- 20.) Guggenbichler, J. P. Pharmacodynamic Study of Fosfomycin in Premature and Newborn Infants and in Children 5 to 6 years of Age;
Kienel, G.
Frisch, J.
Current Chemotherapy, Vol I, 680-681
Hg: Siegenthaler, W. u. Leuthy, R.
American Society for Microbiology, Washington, 1978
- 21.) Hendlin, O. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of Streptomyces Science, 166, 122-123 (1969)
Stapley, E.
Mata, J. M.
Hernandes, S.
Mochales, S.
Jackson, M.
Wallick, H.
Miller, A. K.
Wolf, F. G.
Miller, T. W.
Chalet, L.
Kahan, F. M.
Foltz, E. L.

- 28.) Loew, H.
Wessels, G.
Oberwittler, W.
Die Mittelstrahlgewinnung für die bakteriologische Diagnose als Routinemethode in der ambulanten Praxis
Med. Welt, 23, 1781-1785, (1972)
- 29.) Losse, H.
Pyelonephritis
Therapie innerer Krankheiten
Hg: Buchhorn, E. Jahrmörker, H.,
Karl, H. J., Martini, O.A., Müller, W.,
Rieker, G. Schwiejk, ., Siegenthaler, W.,
Stick, W.,
Springer Verlag Berlin, 1974
- 30.) Losse, H.
Summary of Further Discussion on Recommended Terminology of Urinary Tract Infection
Pyelonephritis Vol. IV
Hg: Losse, H., Asscher, A.W.,
Lison, A. E.;
Thieme Verlag, Stuttgart, 1980
- 31.) Mata, M.
Rodriguez, A.
Gallego, A.
Fosfomycin: In vitro Activity Drugs of Today, 10, Suppl. Nov., 169-180 (1974)
- 32.) Obrate, J.
Ferguson, W. W.
Henderson, N. D.
Amer. J. Child., 101, 763 (1961)
Zitiert in: Slopek, S.
Klebsiella, Kap. XI,
In: Enterobacteriaceae Infektionen
Hg: Sedlák, J. u. Rische, H.
Edition Leipzig, 1968
- 33.) Otten, H.
Plempel, M.
Siegenthaler, W.
Antibiotika Fibel
Thieme Verlag, Stuttgart, 1975
4. Auflage

- 34.) Pflanzagel, J. Allgemeine Methodenlehre der Statistik II
Sammlung Götschen, Bd. 7047
Walter de Gruyter, Berlin, New York
1974
- 35.) Plaue, R. Untersuchungen über die Diffusions-
Müller, O. rate von Fosomycin in verschiedene
Fabricius, K. menschliche Gewebe
Oellers, B. Therapie Woche, 30, Nr. 49, 8329 -
8333 (1980)
- 36.) Prat, V. Modellinfektionen der Harnwege
Hatala, M. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A.
Konickova, L. 227, 291 - 298, (1974)
Ritzerfeld, W.
- 37.) Primavesi, C. A. Bericht über die Tätigkeit des Hy-
Althaus, H. giene-Institutes des Ruhrgebietes
zu Gelsenkirchen in der Zeit vom
1. 1. - 31. 12. 1978
- 38.) Raab, W. Die Aktivierung von Phosphonomycin
Windisch, J. durch Gamma-Globulin
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 23, Nr. 8,
1029-1030 (1973)
- 39.) Ritzerfeld, W. Urine Isolated Strains and the Situa-
tion in 1978 with Regard to Resi-
stance: Data from the Münster Uni-
versity Clinics
Pyelonephritis Vol IV
Hg: Losse, H., Asscher, A. W., Li-
son, A. E.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1980

- 40.) Ritzerfeld, W. Bakteriologischer Harnbefund nach
Prostatektomie
Pyelonephritis III
Experimentelle, immunologische, epi-
demische und klinische Probleme
Hg: Losse, H. u. Kienitz, M.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1972
- 41.) Ritzerfeld, W. Gegenwärtige Gentamycin-Empfind-
lichkeit von pathogenen Bakterien
Gentamycin
Hg: Linzenzmeier, G., Naumann, F.,
Kienitz, M., Siegenthaler, W.
Verlag Urban und Schwarzenberg,
München, Berlin, Wien, 1976
- 42.) Rodriguez, A. Diffusion of Beta-Lactam
Vicente, M. V. Antibiotics and Fosfomycin in Inter-
Quecedo, M. C. R. stitial Tissue Fluid in Rabbits,
Future Trends in Chemotherapy,
3, 333-337, (1978-1980)
- 43.) Sack, K. Fosfomycin: Tierexperimentelle Un-
Marre, R. tersuchungen zur Nephrotoxizität,
Lepère, A. Pharmakokinetik und therapeutischen
Effektivität
Immunität und Infektion
8, 101-107 (1980)
- 44.) Saller, R. Praktische Pharmakologie
Berger, Th. F. K. Schattauer Verlag,
Ulmer, E. M. Stuttgart, 1979
Hellenbrecht, D.
- 45.) Sarre, H. Pyelonephritis,
Nierenerkrankungen
Hg.: Sarre, H.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1976

- 46.) Schassan, H.-H. Antibiotikatherapie der hämatogenen Osteomyelitis
Handbuch der inneren Medizin VI/1B
Klinische Osteologie (5. Aufl.) S.1205
Hg: Kuhlencordth, F., Bartelheimer, H.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York, 1980
- 47.) Schmid, E. N. Ultrastructure and Viability of
E. coli Treated with Fosfomycin
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 245,
48-54 (1979)
- 48.) Simon, C. Gentamycin
Stille, W. Antibiotika Therapie 4. Aufl.
Hg: Simon, C. und Stille, W.
F. K. Schattauer Verlag,
Stuttgart, 1979
- 49.) Sinagowitz, E. Gewebekonzentrationen von Fosfo-
Klemm, W. mycin beim Menschen
Langmaack, H. Klinikarzt, 10, Nr. 4, 429-434 (1981)
Daschner, F.
- 50.) Slopek, S. Klebsiella, Kap. XI
Enterobacteriaceae Infektionen
Hg: Sedlák, J. und Rische, H.
Edition Leipzig, 1968
- 51.) Smellie, J. M. The Treatment of Childhood Urinary
Grüneberg, R. N. Tract Infection with Special Refer-
ence to the Use of Trimethoprim
and Talapicillin for Prophylaxis
Pyelonephritis Vol IV
Hg: Losse, H., Asscher, A. W., Lison, A. E.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1980

- 52.) Stamey, T. A. Low-Dose Antimicrobial Prophylaxis for Recurrent Bacteriuria in Females
Stanford, C. A. Pyelonephritis Vol IV
Hg: Losse, H., Asscher, A. W., Lison, A. E.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1980
- 53.) Stapley, E. O. Phosphonomycin
Hendlin, D. I. Discovery and In Vitro Biological
Mata, J. M. Characterization
Jackson, M. Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Wallick, H. 284-290 (1969)
Hernandez, S.
Mochales, S.
Currie, S. A.
Miller, R. M.
- 54.) Symposium on The 22nd general meeting of Japan
Evaluation of Society of Chemotherapy,
Fosfomycin Japanese Edition 22: 1546-1554
1974
- 55.) Tkaczowa, A. Arch. Immunol. et. Ther. Exper. 15,
Durlakowa, I. 505 (1967)
Slopek, S. zitiert in: Slopek, S., Klebsiella,
Kap. XI
In: Enterobacteriaceae Infektionen
Hg: Sedláč, J. und Rische, H.
Edition Leipzig, 1968
- 56.) Weischelbaum zitiert ohne Vornamen
Pellizari in: Slopek, S.
Barthel Klebsiella, Kap. XI.
Wicklein S. 531 - 545
Clairmont In: Enterobacteriaceae Infektionen
Hg: Sedláč, J. u. Rische, H.
Edition Leipzig, 1968

- 57.) Wellhörner, H.H. Allg. und System. Pharmakologie
und Toxologie
Springer Verlag Berlin, 1975
- 58.) Wiesmann, E. Medizinische Mikrobiologie, 4. Auflage
Thieme Verlag, Stuttgart, 1978
- 59.) Woodruff, H. B. Fosfomycin-Laboratory Studies
Mata, I. M. Simposio International Sobre
Hernandez, S. Fosfomicina,
Mochales, S. Madrid, 1975
Rodriguez, A.
Stapley, E. O.
Wallick, H.
Miller, A. K.
Hendlin, D.
- 60.) Zapp, E. Kinderheilkunde
Die Pyelonephritis
Hg: Losse, H. und Kienitz, M.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1966
- 61.) Zaremba, M. L. In Vitro Laboratory Studies on Phos-
Dzierzanowska, D. phonomycin, Advances in Antimicro-
Jereczek- bial and Antineoplastic Chemothe-
Morawska, E. rapy, Vol I/2, 739-740
Stefanska, B. Verlag Urban und Schwarzenberg,
Borowski, M. München, Berlin, Wien, 1972
Borowski, J.
Borowski, E.

8 LEBENS LAUF

Als Sohn des Buchdruckers und Buchhändlers Heinrich Binsfeld und seiner Ehefrau Christel Binsfeld, geb. Doerges, wurde ich am 12. 9. 1949 in Mönchengladbach-Wickrath geboren.

In der Zeit von 1956 bis 1961 besuchte ich die Katholische Volksschule Wickrath und von 1961 an das Städtische Gymnasium Rheydt-Odenkirchen, wo ich 1970 das Abitur ablegte.

Nach Ableistung von Krankenpflegetätigkeiten im Rahmen des Ersatzdienstes vom 7.1970 bis zum 12. 1971 und nach einsemestrigem Biologiestudium in Münster nahm ich zum WS 72/73 das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin auf. Im SS 73 setzte ich das Studium an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster fort.

Dort bestand ich im März 1975 das Physikum und im März 1976 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung legte ich im März 1978 ab, den dritten Abschnitt im Mai 1979.

Der Erhalt der Approbation erfolgte am 18. 6. 1979.

Vom 1. 7. 1979 bis zum 31. 8. 1979 arbeitete ich in der Augenabteilung des Prof. Dr. med Görtz im Kreiskrankenhaus Lüdenscheid.

Im Anschluß daran nahm ich meine Tätigkeit als Assistenzarzt in der Anästhesieabteilung des St. Franziskus-Hospitals, Ahlen, auf.

Bei Herrn Prof. Dr. med. W. Ritzerfeld bedanke ich mich für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für das stets fördernde Interesse bei der Durchführung der Arbeit.

9 ANHANG

Tier Nr.	Linke, vorgeschö- digte Niere	Rechte Niere	Urin
1	10^8	6×10^7	$1,8 \times 10^6$
2	$6,9 \times 10^6$	8×10^6	$5,3 \times 10^4$
3	4×10^7	3×10^5	10^5
4	3×10^7	10^2	3×10^5
5	$1,8 \times 10^7$	7×10^3	3×10^6
6	$4,3 \times 10^7$	$3,5 \times 10^5$	$1,4 \times 10^6$
7	10^8	2×10^6	$9,6 \times 10^5$
8	2×10^4	4×10^4	$1,2 \times 10^5$
9	3×10^6	3×10^5	$1,06 \times 10^6$
10	7×10^6	5×10^2	$1,9 \times 10^6$
11	$1,5 \times 10^7$	1×10^4	$3,5 \times 10^6$
12	$9,2 \times 10^6$	3×10^2	$5,5 \times 10^6$
13	$7,7 \times 10^6$	1×10^4	1×10^5
14	$2,5 \times 10^7$	3×10^4	4×10^5
15	$2,5 \times 10^7$	3×10^4	$2,3 \times 10^6$
16	1×10^7	1×10^6	$1,8 \times 10^6$
17	4×10^6	$1,14 \times 10^4$	2×10^5
18	$1,4 \times 10^7$	$1,3 \times 10^7$	6×10^6
19	5×10^2	$1,3 \times 10^6$	$2,2 \times 10^6$
20	$1,6 \times 10^3$	10^5	7×10^3

Tab. I: Klebsiellakeimzahlen der unbehandelten Kontrollgruppe

Tier Nr.	Linke, vorgeschädigte Niere	Rechte Niere	Urin
1	1×10^4	$1,9 \times 10^4$	4×10^3
2	1×10^2	0	$1,5 \times 10^5$
3	$2,2 \times 10^4$	3×10^4	2×10^4
4	3×10^2	0	5×10^4
5	$1,4 \times 10^8$	5×10^2	2×10^5
6	0	2×10^4	5×10^4
7	0	0	10^6
8	10^2	10^2	$1,5 \times 10^4$
9	$1,2 \times 10^4$	$1,4 \times 10^4$	4×10^4
10	2×10^5	$6,2 \times 10^5$	$2,1 \times 10^7$
11	0	0	0
12	0	0	0
13	5×10^6	$1,3 \times 10^5$	2×10^6
14	10^3	$1,2 \times 10^5$	10^4
15	$4,2 \times 10^6$	10^3	$1,6 \times 10^5$
16	$1,3 \times 10^4$	$1,45 \times 10^4$	5×10^3
17	$2,5 \times 10^8$	4×10^4	5×10^4
18	10^3	$6,1 \times 10^5$	$1,6 \times 10^5$
19	2×10^2	0	0
20	2×10^6	10^4	10^5

Tab. II: Klebsiellenkeimzahlen bei der Fosfomycingruppe

Tier Nr.	Linke vorgeschü- digte Niere	Rechte Niere	Urin
1	0	0	10^4
2	0	10^3	2×10^4
3	0	0	0
4	0	10^3	10^5
5	0	0	10^3
6	0	0	7×10^1
7	0	10^4	0
8	0	0	0
9	1×10^2	10^2	$1,2 \times 10^6$
10	4×10^2	0	10^1
11	0	0	0
12	2×10^2	0	2×10^3
13	0	3×10^2	3×10^5
14	0	0	3×10^4
15	0	2×10^3	2×10^1
16	0	0	2×10^1
17	0	0	10^4
18	0	1×10^4	0
19	0	0	$1,6 \times 10^3$
20	0	0	10^4

Tab. III: Klebsiellokeimzahlen bei der Gentamycingruppe

